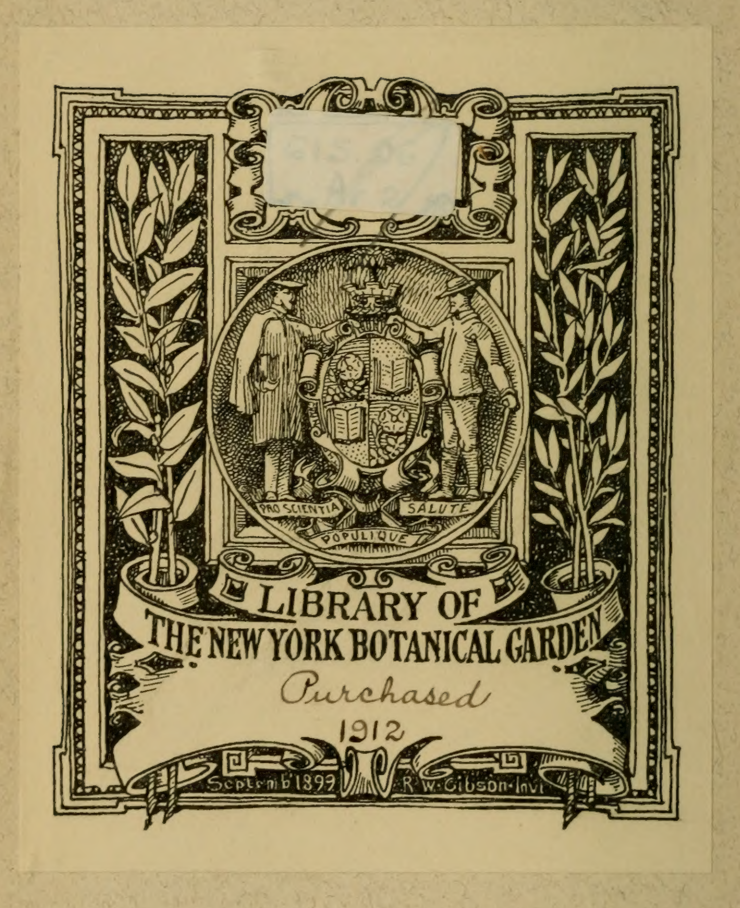



PRO SCIENTIA
SALUTE
POPULIQUE
LIBRARY OF
THE NEW YORK BOTANICAL GARDEN
Purchased
1912
Septemb 1899
R. W. Gibson Invt

ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 250.



BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1912.




ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 250. Heft 1.



BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1912.




Ausgegeben den 9. Januar 1912.

INHALT.

Seite

Eingegangene Beiträge.

W. Calließ, Ueber das Ephedrin und das Pseudoephedrin.
Derselbe, Ueber Amido-Propiophenon.
E. Schmidt, Ueber das Glycocyamidin.

(Geschlossen den 29. XII. 1911.)

Anzeigen.

Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Königsberg.
Von Professor E. Rupp.

Ueber die Cinnameïnbestimmung in Perubalsam.

Von Dr. F. Lehmann und cand. pharm. A. Müller.

(Eingegangen den 2. IX. 1911.)

Die Bestimmung des Cinnameïns in Perubalsam nach D. A.-B. 5 hat gegen früher insofern eine Veränderung erfahren, als die alkalische Balsamlösung nicht mehr wiederholt im Schütteltrichter ausgeäthert und die gesamte Aetherlösung eingedunstet wird, sondern man extrahiert mit einer Aetherportion und behandelt nur einen abgemessenen Teil der Cinnameïnlösung weiter. Das Arzneibuch ist hiermit zu einem technisch einfacheren, in der gegebenen Fassung aber unexakteren Verfahren übergegangen. Diese lautet: „Zur Bestimmung des Gehaltes an Cinnameïn wird eine Mischung von 2,5 g Perubalsam 5 g Wasser und 5 g Natronlauge mit 50 ccm Aether ausgeschüttelt. 25 ccm der klaren ätherischen Lösung (= 1,25 g Perubalsam) werden in einem gewogenen Kölbchen verdunstet, der Rückstand wird eine halbe Stunde lang bei 100° getrocknet und nach dem Erkalten gewogen. Sein Gewicht muß mindestens 0,7 g betragen."

Es leuchtet ein, daß angewandte 50 ccm Aether durch das in Lösung gehende Cinnameïn (Mindestmenge 1,4 g) eine Volumvermehrung erfahren müssen. Es werden also 25 ccm Lösung nicht 1,25 g Balsam, sondern weniger, und 0,7 g Rückstand nicht 56% Cinnameïn, sondern mehr entsprechen. Zur Ermittelung der Fehlergröße wurden 5 ccm Wasser + 5 ccm Natronlauge + 50 ccm Aether im Meßzylinder tüchtig geschüttelt und 30 Minuten zur Separation beiseite gestellt. Der Schwund der Aetherschicht betrug 0,1 ccm, ist also praktisch belanglos. In gleicher Weise wurde ein Schüttelgemisch mit Zusatz von 2,5 g Perubalsam behandelt. Die Aetherschicht betrug nunmehr 51 ccm. Die aus 2,5 g Balsam ausgelöste Cinnameïnmenge erfüllte also ein Volum von 1—1,1 ccm. 25 ccm der abgehobenen Cinnameïnlösung hinterließen 0 764 g

Trockenrückstand. Demgemäß beträgt der Cinnameïngehalt des Balsams

$$\text{nach D. A.-B. 5 berechnet } \left(\frac{25}{0{,}764} = \frac{50}{x}\right) = 1{,}528 \text{ g} = 61{,}12\%,$$

$$\text{exakt berechnet } \left(\frac{25}{0{,}764} = \frac{51}{x}\right) = 1{,}5585 \text{ g} = 62{,}34\%.$$

Diese errechnete Resultatdifferenz wurde bestens verifiziert durch eine direkte Bestimmung nach dem Verfahren von D. A.-B. 4:

Gefundener Cinnameïngehalt nach D. A.-B. 4 = 62,2%
„ „ „ D. A.-B. 5 = 61,1%

Wie ausdrücklich vermerkt, beabsichtigt D. A.-B. 5 gleich D. A.-B. 4 eine Minimalforderung von 56% Cinnameïn, in Wirklichkeit hat es aber sein Postulat um sehr angenähert 1%, also auf 57% erhöht. Zur Behebung dieser Diskrepanz könnte ein Korrekturfaktor dienen, angemessener ist jedoch eine Präzisierung des Verfahrens. Ein Weg hierzu, der in obiger Versuchsreihe bereits angedeutet und bei mancherlei nahrungsmittelchemischen Bestimmungen üblich ist, wäre der, die Cinnameïnausschüttelung im Meßzylinder vorzunehmen und den Verdunstungsrückstand eines aliquoten Lösungsteiles auf das zuvor ermittelte Lösungs-Gesamtvolum umzurechenen[1]). Eine andere Lösung der Frage, bei der es wie nach D. A.-B. 5 als Apparatur nur eines Arzneiglases bedarf, bietet die von E. Rupp und A. Müller für die Fettsäurebestimmung in Sapo kalinus[2]) vorgeschlagene Arbeitsweise, nach der man zu einer exakten Berechenbarkeit des Resultates dadurch gelangt, daß die Mengen angewandten Extraktionsmittels und einzudunstender Lösung nicht gemessen, sondern gewogen werden. Verquillt man dabei die Wasserschicht des Aether-Alkali-Balsamgemisches durch Tragant, dann läßt sich die Aetherlösung sehr rasch und vollständig abgießen, so daß nicht allein Verdunstungsverluste leicht vermeidbar sind, sondern es kann auch zugunsten der Genauigkeit weit über die Hälfte der Lösung zur Bestimmung gebracht werden.

Der vorzüglichen Klärwirkung wegen hat G. Fromme[3]) von je für die im Prinzip von ihm stammende Arzneibuchmethode einen Tragantzusatz empfohlen. Unrationell befinden wir dabei nur die enorme Menge von 3 g. Ein Sechstel dessen ist mehr als

---

[1]) Beckurts, Analytische Chemie für Apotheker, II. Aufl., 307.
[2]) Apoth.-Ztg. 1911, No. 19.
[3]) Jahresberichte von Caesar & Loretz, Halle, 1909.

ausreichend, wenn man vor dem Zusatze die Hauptmenge der Wasserschicht entfernt. Zwecks dessen stellt man das verkorkte Arzneiglas auf den Kopf und läßt durch vorsichtiges Lüften des Stopfens die Unterschicht bis auf einen geringen Rest abfließen.

Mit den angestellten Versuchsreihen verbanden wir die Aufklärung einer von Stöcker[1]) mitgeteilten wesentlichen Ergänzung des Arzneibuchverfahrens. Dieser Autor berichtet, „daß das Umschütteln mit dem Aether häufiger geschehen muß und mindestens eine halbe Stunde vergeht bis alles Cinnameïn gelöst ist“. Die zahlenmäßige Bestätigung dessen lieferten uns einige nach dem Arzneibuch ausgeführte Bestimmungen, bei denen die Aether-Balsam-Alkaligemische zwei Minuten anhaltend geschüttelt und nach fünf Minuten bezw. 30 und 60 Minuten langer Klärzeit weiter behandelt wurden. Der Befund an Cinnameïn betrug

nach 5 Minuten langer Extraktionsdauer . . . . . 53,1—57,76%
nach 30—60 Minuten langer Extraktionsdauer . . . 61,2—61,4%

Mit Nutzanwendung dessen wurden in einer weiteren Versuchsreihe 2,5 g Balsam + 5 g Wasser + 5 g Natronlauge in einem Arzneiglase gemischt, mit 30 g Aether versetzt und zwei Minuten lang geschüttelt; nach weiteren 30 Minuten wurde die Wasserschicht bis auf einen geringen Rest abgelassen, der Flascheninhalt mit 0,5 g Tragant kräftig geschüttelt, die Hauptmenge der Aetherlösung in ein tariertes Soxhlet-Kölbchen abgegossen, gewogen, eingedunstet, getrocknet und wieder gewogen.

Gefunden: 62,1—62,4% Cinnameïn.
Vorhanden: 62,2—62,3% (nach D. A.-B. 4).

Die verwunderliche Erscheinung, daß das flüssige, mit Aether in jedem Verhältnis mischbare Rohcinnameïn längerer Extraktionsdauer bedürfen sollte, veranlaßte uns zur Bestimmung der Verseifungszahl von Cinnameïnproben, die wie oben, jedoch mit wechselnder Alkalimenge und Extraktionsdauer gewonnen waren. Es sollte dadurch geprüft werden, ob die höheren Cinnameïnwerte nicht etwas durch allmählich in den Aether übergehende Nichtcinnameïn-Bestandteile des Balsams verursacht werden[2]).

Wie ersichtlich (siehe nachstehende Tabelle), ist die Verseifungszahl betreffender Balsamprobe zwar eine sehr hohe, blieb

---

[1]) Apoth.-Ztg. 1911, No. 29.

[2]) Cinnameïn im Sinne von Roh-Cinnameïn als Gemisch von Zimmtsäure- und Benzoesäure-Benzylester aufgefaßt.

Ausführung	Cinnameïn-gehalt	Verseifungs-zahl
2 Min. geschüttelt, 5 Min. abgesetzt	59%	248,0
2 Min. geschüttelt, 30 Min. abgesetzt	62,23—62,44%	249,8—250,5
½ Std. dauernd geschüttelt	62,3%	250,2
1 Std. dauernd geschüttelt	62,3—62,4%	248,8—250,5
Mit 10 g Lauge 30 Min. geschüttelt . .	61,8—61,9%	250,3
Mit 10 g Ammoniak 30 Min. geschüttelt	77,6—79,8%	237—238
Mit 10 g Liq. Kal. carb. 30 Min. geschüttelt	73,5—75,6%	237,8

aber bei längerer und kürzerer Laugeneinwirkung dieselbe, die Zusammensetzung des Aetherextraktes erfuhr also keine Veränderungen. Hingegen lieferten gerade die schwächeren Basen Ammoniak und Pottasche schwankende und unbrauchbare Cinnameïnwerte.

Nachdem wir wiederholt beobachtet hatten, daß die Cinnameïn-Auslösung weniger ein häufiges Schütteln als vielmehr eine ausgiebige Extraktionsdauer erforderte, vermuteten wir, daß die Schwierigkeiten hauptsächlich auf die im Alkalibalsamgemisch auftretenden Trübungsstoffe bezw. dadurch veranlaßte Einhüllungserscheinungen zurückzuführen sind. Da dem nicht selten durch eine Aenderung der Agentienmischfolge entgegengewirkt werden kann, wurde der Balsam zunächst mit dem Aether geschüttelt und dann erst die verdünnte Lauge zugefügt. Hierbei trat jedoch leicht Emulsionsbildung ein, deshalb wurde der Balsam mit dem Wasser gemischt, dann mit dem Aether und zuletzt mit der Lauge geschüttelt. So wurden gefunden

nach	5 Minuten	Stehens	62,1—62,4%	Cinnameïn
„	10 „	„	62,2—62,4%	„

Es war also nun eine Zeitverkürzung auf ca. 10 Minuten erreicht worden.

Zusammenfassend ergibt sich folgende

Cinnameïnbestimmung in Perubalsam.

In eine 75 g-Arzneiflasche wiegt man 2,5 g Perubalsam + 5 g Wasser, schwenkt um, wiegt 30 g Aether hinzu, verkorkt und schüttelt eine Minute lang. Nach Zuwage von 5 g Natronlauge

schüttelt man nochmals eine Minute, wartet dann ca. 10 Minuten zu, stellt die Flasche auf den Kopf, lüftet vorsichtig den Stopfen und läßt die Wasserschicht bis auf ca. 3 ccm abtropfen. Hierauf gibt man 0,5 g Tragant zu und schüttelt kräftig durch. Nach drei bis fünf Minuten gießt man die Hauptmenge der Aetherlösung (25—28 g) in ein nebst Deckschale genau tariertes (weithalsiges) Kölbchen und bestimmt das Gewicht der Aetherlösung. Nach dem Verdunsten des Aethers auf dem Wasserbade wird der dickflüssige Cinnameïnrückstand eine halbe bis dreiviertel Stunden bei ca. 100^0 getrocknet[1]) und nach dem Erkalten im Exsikkator gewogen.

Berechnungsbeispiel: 25,6 g Aetherlösung lieferten 1,22 g Trockenrückstand. Angewandte 25,6 g Lösung enthielten also 1,22 g Cinnameïn und 25,6 — 1,22 = 24,38 g Aether. Somit entsprechen 30 g Aether

$$\left(\frac{24{,}38}{1{,}22} = \frac{30}{x}\right) = 1{,}5 \text{ g Cinnameïn};$$

$$1{,}5 \times 40 = 60\%.$$

---

[1]) G. Fromme läßt einfach in der Weise trocknen, daß man den Kolben über einer kleinen Flamme vorsichtig solange erhitzt, bis Dämpfe über der Flüssigkeit aufzusteigen beginnen. Man gelangt damit natürlich sehr rasch zum Ziele, auch mag die Genauigkeit pro praxi zumeist ausreichend sein, ganz dieselbe Konstanz der Resultate wie bei Anwendung eines Wassertrockenschrankes vermochten wir damit jedoch nicht zu erreichen. Sicherer dürfte die Benützung der nicht ganz dicht bedeckten Zinnbüchse eines lebhaft siedenden Infundoriums als Trockenschrank sein. Zur Abwägung des Balsams, der Zusätze und der Aetherlösung genügt eine gute Tarierwage. Für den Cinnameïnrückstand bedient man sich der analytischen Wage.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

---

93. Ueber den Brasil-Copal.

Von Stanislaus Machenbaum.

Der Brasil-Copal gehört zu den Hymenaea-Copalen des Tschirch'schen Systems, von welcher Gruppe bisher noch kein Vertreter untersucht wurde. Der von mir zur Untersuchung herangezogene Copal war sicherer Provenienz und von Worlée & Co. als aus Brasilien stammend garantiert.

Der Brasil-Copal bildete kleine ungleich große, unregelmäßige Stücke von gelblicher bis rötlicher Farbe mit dünner Verwitterungsschicht.

Schmelzpunkt. Der Brasil-Copal zeigte keinen scharfen Schmelzpunkt. Bei 127⁰ verlor der gepulverte Copal sein pulveriges Aussehen und bei 160⁰ wurde der Copal klar.

Löslichkeit. Um die Löslichkeit des Brasil-Copals in verschiedenen Lösungsmitteln zu bestimmen, wurde für jeden Versuch ca. 1 g genau abgewogenen pulverisierten Copals in einem Erlenmeyer-Kolben mit 30 ccm Lösungsmittel übergossen. Nach vier Tagen wurde der gelöste Teil filtriert und neues Lösungsmittel zugegeben. Der Copal wurde so einige Wochen behandelt, bis er an das Lösungsmittel nichts mehr abgab.

Die Resultate waren folgende. Es lösten sich in:

Aether	58%	Chloroform	48%
Aceton	80%	Petroläther	20%
Alkohol	76%	Benzol	33%
Methylalkohol	56%	Alkohol-Aether	92%
Amylalkohol	78%		

Konstanten.

Säurezahl direkt, im Mittel	123,20
Säurezahl indirekt, im Mittel	128,56
Verseifungszahl kalt, nach 24 Stunden	136,26
Verseifungszahl heiß	144,24

Trockene Destillation.

Es wurden 80 g fein gepulverter Brasil-Copal in einer tubulierten Retorte der trockenen Destillation unterworfen. Die Substanz fing beim Erwärmen an sich zu bräunen bis sie schließlich zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit schmolz.

Bei 80—100° entwickelten sich weiße Nebel und gleichzeitig ging etwas Wasser über.

Bei 140—160° destillierte zunächst ein leichtbewegliches, hellgelbes Oel, welches nach Terpenen roch. Ausbeute 5 g.

Zwischen 160—200° ging ein gelbgrünliches Oel von terpenartigem Geruch über. Ausbeute 10 g.

Die dritte Fraktion, welche bei 250—270° destillierte, war von grüner Farbe, die Ausbeute war 18 g.

Die vierte Fraktion (12 g) zeigte Fluoreszenz, sie war von grüner Farbe und destillierte bei 270—290°, und bei 290—300° destillierte schließlich wieder ein gelbes dickflüssiges Oel (6 g) über.

Während der ganzen Dauer der Destillation ließ sich eine Sublimation von Bernsteinsäure im Retortenhals nicht nachweisen.

Gang der Untersuchung.

Es wurden 300 g Brasil-Copal mit Aether übergossen und die ätherische Lösung fraktioniert mit Alkalien ausgeschüttelt.

A. Aetherlöslicher Teil.

Ausschüttelung mit Ammoniumkarbonatlösung.

Bei der Ausschüttelung mit 1%, 2% und 5% Ammoniumkarbonatlösung und Fällen mit salzsäurehaltigem Wasser wurde die erste Rohsäure erhalten, welche von gelblicher Farbe war.

Die alkoholische Lösung der Säure ließ sich mit alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Komponenten zerlegen. Der eine gab ein in Alkohol unlösliches Bleisalz und der andere ein in Alkohol lösliches. Während der eine durch Blei fällbare Teil der Säure ein lockeres, amorphes, weißes Pulver darstellte, bildete der andere Teil eine gelbe, klebrige Masse, die nicht zu reinigen war. Der durch Blei fällbaren Säure wurde der Name Brasilcopalsäure beigelegt.

Brasilcopalsäure.

Der Schmelzpunkt liegt bei 170—175°.

Die Elementaranalysen ergaben:

1. 0,1637 g Substanz gaben 0,4588 g CO_2 und 0,1552 g H_2O.
2. 0,1976 g Substanz gaben 0,5550 g CO_2 und 0,1930 g H_2O.

Gefunden in Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:
C =	76,43	76,60	76,51%
H =	10,60	10,81	10,70%

Die Formel $C_{24}H_{40}O_3$ verlangt:

C = 76,54%
H = 10,63%

Säurezahl direkt, im Mittel	148,80
Säurezahl indirekt, im Mittel	152,60
Verseifungszahl kalt, nach 24 Stdn., im Mittel	158,90
Verseifungszahl heiß, im Mittel	174,30

Aus der Titration berechnet, enthält das Kaliumsalz 9,52% K. Die Formel $C_{24}H_{39}O_3K$ verlangt 9,4% K.

0,3352 g Silbersalz hinterließen beim Veraschen und Glühen bis zur Gewichtskonstanz einen Rückstand von 0,0731 metallischem Silber = 21,8% Ag. Die Formel $C_{24}H_{39}O_3Ag$ verlangt einen Gehalt von 22,2% Ag.

Phytosterinreaktionen der Brasilcopalsäure.

1. Liebermann'sche Reaktion: schmutzig braun.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform braunrot, Schwefelsäure rot.
3. Mach'sche Reaktion: violett.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: schmutzig rot.

Beim Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Ammoniumkarbonat fiel im Scheidetrichter eine gelbbraune, zähe Masse aus, welche in Aether unlöslich war. Dieser Körper wurde in 1% KOH aufgelöst und durch salzsaures Wasser gefällt, wodurch ein gelber Niederschlag, der sehr voluminös war, ausfiel. Durch Auflösen in Alkohol und Zugabe von alkoholischer Bleiacetatlösung wurde dieser Körper in zwei Komponenten zerlegt. Der mit Blei nicht fällbare Anteil hatte klebrige Beschaffenheit, der durch Blei fällbare Anteil war nach der Abscheidung aus dem Bleisalz gelb und nicht klebrig. Auch nach mehrmaliger Auflösung in Alkohol und Fällen durch Wasser blieb die Farbe gelb. Schmelzpunkt 195—200°.

Ausschüttelung mit Natriumkarbonatlösung.

Nachdem die ätherische Copallösung an Ammoniumkarbonat nichts mehr abgegeben hatte, wurde sie mit 1% Natriumkarbonat behandelt. Durch wiederholtes Ausschütteln und Fällen mit salzsäurehaltigem Wasser wurde die Rohsäure erhalten. Dieselbe wurde mittelst alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Bestandteile

zerlegt. Der eine Teil des Säuregemisches war durch Blei nicht fällbar und stellte eine klebrige Masse dar. Der andere Teil des Säuregemisches, der ein in Alkohol unlösliches Bleisalz bildete, stellte nach der Abscheidung aus dem Bleisalz und dem Trocknen ein feines, amorphes, weißes Pulver dar, welches nicht in Krystallform erhalten werden konnte. Der Schmelzpunkt lag bei 95—100°.

Die Ausbeute betrug 470 g. Sie wurde Brasilcopalolsäure genannt.

Die Brasilcopalolsäure, die ihre Farbe beim längeren Aufbewahren nicht änderte, war in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform löslich.

1. 0,1160 g Substanz gaben 0,3347 CO_2 und 0,1196 H_2O.
2. 0,1761 g Substanz gaben 0,5094 CO_2 und 0,1854 H_2O.

Gefunden in Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:
C =	78,77	78,88	78,82%
H =	11,53	11,77	11,65%

Die Formel $C_{22}H_{38}O_2$ verlangt

C = 78,67%
H = 11,45%

Säurezahl direkt, im Mittel	175,00
Säurezahl indirekt, im Mittel	179,20
Verseifungszahl kalt, nach 24 Stdn., im Mittel	183,40
Verseifungszahl heiß, im Mittel	186,20

Aus der Titration berechnet, enthält das Kaliumsalz 11,01% K. Die Formel $C_{22}H_{37}O_2K$ verlangt 10,37% K.

0,4173 g des Silbersalzes ergaben 0,1028% Ag = 24,63% Ag. Die Formel $C_{22}H_{37}O_2$ Ag verlangt 24,31% Ag.

Phytosterinreaktionen der Brasilcopalolsäure.

1. Liebermann'sche Reaktion: schmutzig violett.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform hellgelb, Schwefelsäure schwach rot.
3. Mach'sche Reaktion: braun violett.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: dunkelgelb.

Ausschüttelung mit Kalihydrat.

Durch Auswaschen mit Wasser wurde die ätherische Copallösung von dem Natriumkarbonat befreit und mit 1% KOH ausgeschüttelt. Die Ausschüttelungen mit KOH gaben jedoch bei dem nachfolgenden Zerlegen mit salzsäurehaltigem Wasser keine Fällung.

α-Brasilcopaloresen.

Nachdem die ätherische Lösung durch fraktionierte Ausschüttelungen mit Ammoniumkarbonat, Soda und KOH vollständig erschöpft waren, wurde die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen und der Aether alsdann auf dem Dampfbade abgezogen. Es hinterblieb hierbei im Kolben eine gelbe, angenehm riechende Flüssigkeit, die, wie die nachstehenden Untersuchungen ergaben, aus einem Gemenge von ätherischem Oel und einem resenartigen Körper zusammengesetzt war.

Zur Trennung beider wurde die Flüssigkeit der Destillation mit Wasserdampf unterworfen, wobei das ätherische Oel überging, während das Resen in dem Kolben als eine gelbbraune, zähe Masse zurückblieb, die weder in der Kälte, noch nach längerem Erwärmen mit Kalihydrat etwas an Kali abgab. Das so erhaltene Resen, α-Brasilcopaloresen, bildet eine braungelbe, klebrige Masse, welche durch Auflösen in Alkohol und Eingießen dieser Lösung in salzsäurehaltiges Wasser wieder zu einem zähen, braungelben Harzkuchen zusammenbackt. Die Ausbeute betrug 6 g.

Aetherisches Oel.

Das ätherische Oel, welches auf die oben erwähnte Art vom α-Brasilcopaloresen getrennt wurde, wurde im Scheidetrichter durch Aussalzen mit NaCl vom Wasser befreit, hierauf mit $CaCl_2$ getrocknet. Nach dem Abfiltrieren und Abdampfen des Aethers blieb ein ätherisches Oel von gelber Farbe und angenehmem Geruch. Dieses Oel wurde destilliert, wobei die Hauptmenge zwischen 245—255° überging. Die Ausbeute betrug 8 g.

Der nur in Alkoholäther lösliche Teil des Copals.

Der vom Aether ungelöst gelassene Teil des Brasil-Copals wurde mit Aetheralkohol behandelt. Die zähe Masse des zurückgebliebenen in Aether ungelösten Copals löste sich bis auf einige Prozente in dem neuen Lösungsmittel.

Die ätheralkoholische Lösung wurde mit 1% KOH in einem Scheidetrichter ausgeschüttelt, die Lauge durch Salzsäure gefällt. Der Niederschlag, der hier ausfiel, wurde abfiltriert, gewaschen und auf einem Tonteller getrocknet. Er stellte ein gelbliches Pulver dar.

Bei der Behandlung mit Alkohol zeigte sich, daß ein Teil des Niederschlages in kaltem und der andere in heißem Alkohol löslich war. Der in kaltem Alkohol gelöste Teil wurde abfiltriert und das Filtrat in Wasser gegossen; dabei fiel ein weißer Nieder-

schlag aus. Dieser Niederschlag wurde nochmals in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Bleiacetatlösung behandelt.

Bei der Fällung mit Bleiacetat bildete sich ein weißer, voluminöser Niederschlag, der sich gut absetzte. Der Niederschlag, der in überschüssigem Alkohol unlöslich war, wurde mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Aus dem Bleisalze wurde die freie Säure erhalten. Die Säure war anfangs weiß, nahm aber nach dem Trocknen eine gelblichweiße Farbe an und war in Alkohol nicht vollständig löslich. Die Ausbeute betrug 20 g. Der Schmelzpunkt lag bei 180—185°. Die Säure wurde α-Brasilcopalinsäure genannt.

1. 0,1763 g Substanz gaben 0,4868 g CO_2 und 0,1884 g H_2O.
2. 0,1730 g Substanz gaben 0,4790 g CO_2 und 0,1834 g H_2O.

Gefunden in Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:
C =	75,30	75,47	75,38%
H =	11,94	12,18	12,06%

Die Formel $C_{16}H_{30}O_2$ verlangt

C = 75,52%
H = 11,89%

Säurezahl direkt 162,40
Säurezahl indirekt 164,60

Die Brasilcopalinsäure gab keine Verseifungszahl.

Aus der Titration berechnet, enthält das Kaliumsalz 10,24% K. Die Formel $C_{16}H_{29}O_2K$ verlangt 13,35% K.

Die Differenz ist wohl auf die Schwierigkeit der Titration zurückzuführen, da die Säure nicht ganz löslich in Alkohol ist.

0,5536 g des Silbersalzes ergaben 0,163 g Ag = 29,44% Ag. Die Formel $C_{16}H_{29}O_2$ Ag verlangt 29,7% Ag.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: dunkelbraun.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, Schwefelsäure braunrot.
3. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelbbraun.
4. Mach'sche Reaktion: rötlich-violett.

Durch Abfiltrieren des alkohollöslichen Teiles, wurde der gebliebene Niederschlag mit heißem Alkohol behandelt, wodurch fast alles sich löste; beim Abkühlen fiel die Substanz als gelbe, klebrige Masse aus, die nicht getrocknet werden konnte.

Die von der Säure befreite Alkohol-Aetherlösung wurde weiter verarbeitet, indem der Alkoholäther vorsichtig auf dem

Dampfbade abgezogen wurde. Der im Kolben bleibende Rückstand war gelb. Um denselben vom ätherischen Oel zu befreien, wurde er einer Wasserdampfdestillation unterworfen, wobei nur einige Tropfen eines Oeles übergingen. Der übrig gebliebene Teil war gelb und klebrig. Rein konnte man ihn nicht erhalten. Trotz längeren Trocknens, konnte kein scharfer Schmelzpunkt erzielt werden. Er betrug 190—200°. Dieser Körper wurde β-Brasilcopaloresen genannt.

Allgemeine Ergebnisse.

Aus der Aetherlösung des Brasil-Copals wurden isoliert:

1. Mittelst Ammoniumkarbonat:
   Brasilcopalsäure, $C_{24}H_{40}O_3$, bildet ein in Alkohol unlösliches Bleisalz.
2. Mittelst Natriumkarbonatlösung:
   Brasilcopalolsäure, $C_{22}H_{38}O_2$, bildet ein in Alkohol unlösliches Bleisalz.
3. α-Brasilcopaloresen, nicht in analysenreiner Form zu erhalten.
4. Aetherisches Oel.

Aus dem nach Erschöpfen des Harzes mit Aether in Aetheralkohol gelösten Teile wurden isoliert:

1. Mittelst Natronlauge:
   Brasilcopalinsäure, $C_{16}H_{30}O_2$.
2. β-Brasilcopaloresen, nicht in analysenreiner Form zu erhalten.

Asche, bestehend aus Na, Ca, K, SiO_2.

Annähernde quantitative Zusammensetzung.

A. In Aether sind ca. 58% des Rohharzes löslich, daraus wurden isoliert:

1. Brasilcopalsäure	6%
2. Brasilcopalolsäure	24%
3. α-Brasilcopaloresen	4%
4. Aetherisches Oel	5%

B. In Aetheralkohol sind nach dem Erschöpfen des Harzes mit Aether noch ca. 30% löslich, daraus wurden isoliert:

5. Brasilcopalinsäure	17%
6. β-Brasilcopaloresen	8%

C. Asche 4%

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

---

94. Ueber den Columbia-Copal.

Von Stanislaus Machenbaum.

Der untersuchte Columbia-Copal gehört zu den südamerikanischen Copalen, und zwar zu den Hymenaea-Copalen des Tschirch'schen Systems. Auch ihn verdanken wir in, was die Provenienz betrifft, zuverlässigen Mustern der Firma Worlée & Co.

Der untersuchte Copal bildete ein Gemisch von ziemlich großen Stücken. Die Farbe der Stücke war nicht gleichmäßig. Manche hatten eine helle und manche eine dunklere Farbe. Das Pulver hatte einen schwachen terpentinähnlichen Geruch.

Schmelzpunktbestimmung. Columbia-Copal zeigte keinen scharfen Schmelzpunkt. Bei 120° verlor er sein pulveriges Aussehen und bei 155° wurde der Copal klar.

Löslichkeit. Vom Columbia-Copal lösten sich in:

Aether	ca. 56%	Chloroform	ca. 40%
Alkohol	„ 78%	Petroläther	„ 18%
Methylalkohol	„ 46%	Benzol	„ 38%
Aceton	„ 35%	Alkoholäther	„ 90%
Amylalkohol	„ 76%		

Konstanten.

Säurezahl direkt, im Mittel	105,00
Säurezahl indirekt, im Mittel	106,12
Verseifungszahl kalt, nach 24 Stunden	106,80
Verseifungszahl heiß	110,60

Trockene Destillation.

100 g des pulverisierten Copals wurden in eine tubulierte Retorte gebracht und der trockenen Destillation unterworfen.

Das erste Destillationsprodukt bestand aus einem Gemenge von ätherischem Oel und Wasser.

Bei 130—140° ging ein gelbes Oel über.
Bei 170—190° ging ein gelbgrünes Oel über, welches fluoreszierte.
Bei 220—260° ging ein grünes Oel über (9 g).
Bei 260—270° ging ein grünes Oel über, ganz klar (16 g).
Bei 270—290° ging wieder ein grünlich-gelbes Oel über (16 g).
Bei 290—300° ging ein gelbes, fluoreszierendes Oel über (6 g).

Beim Erhitzen oberhalb 300° destillierte eine dickflüssige gelbe Masse über, welche beim Erstarren eine krystallinische Beschaffenheit zeigte. Diese Krystallmasse wurde dann mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Es resultierten Krystalldrusen, die den Schmelzpunkt von 175—180° zeigten.

Gang der Untersuchung.

300 g Copalpulver wurden in eine Flasche gebracht, mit Aether versetzt und drei Monate digeriert. Durch öfteres Abfiltrieren des gelösten Teiles und Zugabe von neuem Lösungsmittel, konnte man ziemlich viel des Copals in Lösung bringen.

Der in Aether unlösliche Teil wurde mit gleichen Mengen von Alkohol und Aether versetzt, wodurch der größte Teil in Lösung ging.

A. Aetherlöslicher Teil.

Ausschüttelung mit Ammoniumkarbonatlösung.

Zur völligen Erschöpfung waren 34 Ausschüttelungen mit 1% Ammoniumkarbonatlösung erforderlich. Durch Fällen mit salzsäurehaltigem Wasser wurde die Rohsäure erhalten.

Die alkoholische Lösung der Rohsäure ließ sich mit alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Komponenten zerlegen: in eine durch Bleiacetat fällbare Säure und in eine zweite, welche in der Lösung blieb.

Aus dem Bleisalze wurde die freie Säure gewonnen, welche ein amorphes, weißes, nach dem Trocknen gelblich-weißes Pulver darstellte.

Der Schmelzpunkt dieser Säure, welche Columbiacopalsäure genannt wurde, liegt bei 145—150°. Die Ausbeute betrug 5 g.

Die Elementaranalysen der Columbiacopalsäure ergaben:
1. 0,1780 g Substanz gaben 0,4874 g CO_2 und 0,1822 g H_2O.
2. 0,1447 g Substanz gaben 0,3973 g CO_2 und 0,1488 g H_2O.

Gefunden in Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:
C =	74,67	74,83	74,75%
H =	11,45	11,50	11,47%

Die Formel $C_{22}H_{40}O_3$ verlangt

$C = 75,00\%$
$H = 11,36\%$

Säurezahl direkt, im Mittel 158,20
Säurezahl indirekt, im Mittel 166,60
Verseifungszahl kalt, nach 24 Stunden . 178,50
Verseifungszahl heiß, im Mittel 177,10

Aus der Titration berechnet, enthält das Kaliumsalz 10% K. Die Formel $C_{22}H_{39}O_3K$ verlangt 10% K.

0,2832 g des Silbersalzes hinterließen beim Veraschen und Glühen bis zur Gewichtskonstanz einen Rückstand von 0,0644 g Ag, was 22,74% Ag entspricht. Die Formel $C_{22}H_{39}O_3Ag$ verlangt 23,36% Ag.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: braun-grün.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, Schwefelsäure gelb.
3. Tschugaeff'sche Reaktion: schmutzig rot.
4. Mach'sche Reaktion: rotbraun.

Das Filtrat vom harzsauren Blei wurde in angesäuertes Wasser gegossen, wodurch sich ölartige klebrige Tröpfchen bildeten, die sich zu einer klebrigen Masse zusammenballten. Diese klebrige Masse, die nicht rein erhalten werden konnte, wurde weiter nicht verarbeitet.

Wie beim Brasil-Copal, so auch hier, schied sich im Scheidetrichter bei der Ausschüttelung mit Ammoniumkarbonat ein Körper aus, welcher in Aether unlöslich war. Dieser Körper wurde mit Alkohol behandelt, wodurch er zum größten Teil in Lösung ging.

Der übrige Teil war nicht nur in Alkohol und Aether, sondern auch in den meisten Lösungsmitteln unlöslich. Dieser Körper, der wenige Gramme betrug, zeigte den Schmelzpunkt bei 185—190°, er war von gelblich-weißer Farbe.

Die alkoholische Lösung wurde mit alkoholischem Bleiacetat behandelt, wodurch der in Alkohol lösliche Körper wiederum in zwei Komponenten zerlegt wurde. Die alkoholische Lösung ergab beim Fällen mit alkoholischer Bleiacetatlösung ein alkoholunlösliches Bleisalz. Durch Zerlegen des Bleisalzes wurde ein gelber Körper erhalten, der sich nicht reinigen ließ. Die Farbe blieb gelb. Sein Schmelzpunkt lag bei 170—175°.

Aus dem Filtrate von dem Bleisalze wurde eine klebrige gelbe Masse isoliert, die nicht rein erhalten werden konnte.

Ausschüttelung mit Natriumkarbonat.

Als die ätherische Lösung des Columbia-Copals nichts mehr an Ammoniumkarbonatlösung abgab, wurde sie mit 1, 2 und 5% Natriumkarbonatlösung behandelt. Nach 25 Ausschüttelungen ging nichts mehr an das Natriumkarbonat.

Die Ausschüttelungen wurden vom Aether befreit und mit HCl-haltigem Wasser zerlegt. Die zerlegten Ausschüttelungen ergaben einen reichlichen weißen Niederschlag. Die erhaltene Rohsäure wurde in Alkohol gelöst und mittelst alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei verschiedene Teile getrennt.

Der durch Bleiacetat nicht fällbare Körper stellte eine schmierige Masse dar, die trotz verschiedener Versuche nicht gereinigt werden konnte.

Das gewaschene und getrocknete Bleisalz wurde durch Eintragen in mit Eisessig versetzten Alkohol und Fällen durch Wasser zerlegt.

Die in schneeweißen Flocken ausgefallene Säure wurde Columbiacopalolsäure genannt; sie war in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform löslich. Ihr Schmelzpunkt lag bei 90°. Die Ausbeute betrug 35 g.

1. 0,1525 g Substanz gaben 0,4400 g CO_2 und 0,1638 g H_2O.
2. 0,1820 g Substanz gaben 0,5237 g CO_2 und 0,1932 g H_2O.

Gefunden in Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:
C =	78,70	78,48	78,59%
H =	12,01	11,87	11,94%

Die Formel $C_{22}H_{40}C_2$ verlangt

C = 78,57%
H = 11,90%

Säurezahl direkt, im Mittel 158,90
Säurezahl indirekt, im Mittel . . . 160,30

Aus der Titration berechnet, enthält das Kaliumsalz 10,02% K. Die Formel $C_{22}H_{39}O_2K$ verlangt 10,42% K.

0,2884 g des Silbersalzes ergaben 0,0688 g Ag, was entspricht 23,99% Ag. Die Formel $C_{22}H_{39}O_2Ag$ verlangt 24,2% Ag.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: schmutzig braunviolett.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, Schwefelsäure rot.
3. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit rotbraun.
4. Mach'sche Reaktion: braun.

Resen und ätherisches Oel.

Die ätherische Lösung des Copals, die nichts mehr an Natriumkarbonatlösung abgab, wurde einige Male mit destilliertem Wasser ausgewaschen und mit 1% Natronhydratlösung ausgeschüttelt. Die Lauge nahm nichts mehr auf: die ätherische Lösung war somit von Säuren befreit. Die ätherische Lösung wurde in einen Kolben gebracht und durch Destillation vom Aether befreit. Es hinterblieb eine zähflüssige, sehr aromatisch riechende Masse, welche durch Wasserdampfdestillation in ein ätherisches Oel und ein Resen zerlegt wurde.

Das ätherische Oel wurde der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen, wobei die Hauptmenge (20 g) bei 210—220° überging. Die Farbe des Oeles war hellgelb, der Geruch angenehm. Es roch nach Terpentinöl. Die im Kolben zurückgebliebene geringe Masse erwies sich als Resen. Sie hatte ein zähes Aussehn und war von brauner Farbe. Die Versuche das Resen in analysenreiner Form zu erhalten, blieben erfolglos.

Nur in Alkoholäther löslicher Teil.

Der in Aether unlösliche Teil des Copals wurde in einem Gemisch von Aether und Alkohol gelöst. Der ungelöste Teil bestand hauptsächlich aus Verunreinigungen.

Ausschüttelung mit Kaliumhydroxydlösung.

Die ätheralkoholische Lösung wurde mit 1% KOH-Lösung ausgeschüttelt und die Lauge durch HCl-haltiges Wasser gefällt. Der erhaltene weiße, flockige Niederschlag wurde gewaschen und getrocknet.

Den ausgefallenen Körper konnte man in einen in kaltem Alkohol, einen in heißem Alkohol und einen in Alkoholäther löslichen Teil zerlegen.

Der in kaltem Alkohol gelöste Teil wurde von dem ungelösten abfiltriert und unter Umrühren allmählich in Wasser gegossen. Hierbei entstand ein weißer flockiger Niederschlag.

Dieser Niederschlag wurde nochmals in Alkohol gelöst und mit alkoholischer Bleiacetatlösung behandelt. Durch Zerlegen des Bleisalzes wurde die freie Säure gewonnen. Diese Säure wurde α-Columbiacopalinsäure genannt. Der Schmelzpunkt lag bei 180—185°. Die Ausbeute betrug 10 g.

1. 0,1721 g Substanz gaben 0,4733 g CO_2 und 0,1718 g H_2O.
2. 0,1866 g Substanz gaben 0,5122 g CO_2 und 0,1802 g H_2O.

Gefunden in Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:
C =	75,00	74,86	74,93%
H =	11,16	10,98	11,07%

Die Formel $C_{14}H_{24}O_2$ verlangt

C = 75,00%
H = 10,71%

Säurezahl direkt, im Mittel 217,00
Säurezahl indirekt, im Mittel 203,00
Verseifungszahl kalt, nach 24 Stdn., im Mittel . 224,00
Verseifungszahl heiß, im Mittel 245,00

Aus der Titration berechnet, enthält das Kaliumsalz 12,8% K. Die Formel $C_{14}H_{23}O_2K$ verlangt 14,82% K.

Die Differenz ist wohl auf die Schwierigkeit der Titration zurückzuführen, da die Säure nicht ganz löslich in Alkohol ist.

0,3202 g des Silbersalzes ergaben 0,1024 g Ag = 31,98% Ag. Die Formel $C_{14}H_{23}O_2Ag$ verlangt 32,42% Ag.

Phytosterinreaktionen.

1. Liebermann'sche Reaktion: dunkelbraun.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Chloroform farblos, Schwefelsäure tief gelb.
3. Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelbrot.
4. Mach'sche Reaktion : rotbraun.

Der alkoholunlösliche Teil wurde mit heißem Alkohol behandelt, wodurch wieder ein Teil in Lösung ging. Die so erhaltene Lösung wurde filtriert und allmählich unter Umrühren in Wasser gegossen. Es fiel ein weißer flockiger Körper aus, welcher β-Columbiacopalinsäure genannt wurde. Die Ausbeute war 20 g. Der Schmelzpunkt lag bei 190°.

1. 0,1811 g Substanz gaben 0,4042 g CO_2 und 0,1788 g H_2O.
2. 0,1758 g Substanz gaben 0,3914 g CO_2 und 0,1760 g H_2O.

Gefunden in Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:
C =	60,87	60,72	60,79%
H =	11,03	11,19	11,11%

Die Formel $C_5H_{20}O_3$ verlangt

C = 61,36%
H = 11,36%

Die Formel trägt also nur vorläufigen Charakter.

Der in kaltem und heißem Alkohol unlösliche Teil, bildete eine gelbe klebrige Masse, welche in Aetheralkohol löslich war.

Da dieser Körper auch gegen Alkali resistent war, wurde er als β-Columbiacopaloresen bezeichnet. Dieses Resen konnten wir nicht rein erhalten.

Allgemeine Ergebnisse.

A. Aus der Aetherlösung wurden isoliert:

1. Mittelst Ammoniumkarbonatlösung:
   Columbiacopalsäure, $C_{22}H_{40}O_3$, die ein in Alkohol unlösliches Bleisalz lieferte.
2. Mittelst Natriumkarbonatlösung:
   Columbiacopalolsäure, $C_{22}H_{40}O_2$, bildet ein in Alkohol unlösliches Bleisalz.
3. α-Columbiacopaloresen.
4. Aetherisches Oel.

B. Aus dem nach Erschöpfung des Harzes mit Aether in Aetheralkohol gelösten Teil wurden isoliert:

1. Mittelst Natronlauge:
   α-Columbiacopalinsäure, $C_{14}H_{24}O_2$, bildet ein in Alkohol unlösliches Bleisalz.
   β-Columbiacopalinsäure, $C_9H_{20}O_3$.
2. β-Columbiacopaloresen.

C. Asche, bestehend aus Na, Ca und SiO_2.

Annähernde quantitative Zusammensetzung.

A. In Aether sind ca. 56% löslich, daraus wurden isoliert:

1. Columbiacopalsäure 4%
2. Columbiacopalolsäure 21%
3. α-Columbiacopaloresen 2%
4. Aetherisches Oel 12%

B. In Aetheralkohol sind nach der Erschöpfung des Harzes mit Aether noch ca. 30% löslich, daraus wurden isoliert:

5. α-Columbiacopalinsäure 10%
6. β-Columbiacopalinsäure 20%
7. β-Columbiacopaloresen 3%

C. Asche 2%

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Beiträge zur Kenntnis der Radix Lapathi.

Von A. Tschirch und F. Weil.

Im Jahre 1899 hat Hesse[1]) die Wurzel von Rumex obtusifolius einer chemischen Analyse unterworfen. Er hat die Extraktion der gröblich zerkleinerten Wurzel mit Aether vorgenommen, wobei er eine Aetherlösung A und eine Abscheidung aus Aether B erhielt. Die Aetherlösung A gab an Natriumkarbonatlösung neben Nepodin und etwas Harz einen neuen Körper ab, welchen er als Lapodin bezeichnet. Die aus der Sodalösung durch Salzsäure erhaltene gelbe, flockige Fällung vereinigte er mit der Abscheidung B und isolierte daraus die beiden letztgenannten Körper. In der Aetherlösung blieb die Chrysophansäure, die bei der Destillation zurückblieb. Durch Umkrystallisieren aus heißem Alkohol wurde sie in hübschen gelben Blättchen erhalten, welche gegen 170° schmolzen und beim Erhitzen mit rauchender Jodwasserstoffsäure unter Entwickelung von mäßigen Mengen Jodmethyl in Chrysophansäurehydranthron übergingen.

Versuchshalber haben wir den von Hesse gezeichneten Weg auch eingeschlagen. Wir haben die Wurzel genau nach den Angaben dieses Autors mit Aether extrahiert, haben jedoch dabei nur eine gelbbraune Aetherlösung erhalten, und nicht, wie Hesse, eine Abscheidung aus derselben. Auch nach vierwöchentlichem Stehen war in der Aetherlösung noch keine Abscheidung zu konstatieren. Da nun unsere Beobachtungen gleich zu Anfang auseinander gingen, erschien es uns zwecklos, den Weg Hesse's weiter zu verfolgen.

Eine Erklärung dafür, daß unsere Beobachtungen nicht übereinstimmen, mag vielleicht darin zu suchen sein, daß die von Hesse untersuchten Wurzeln Unterschiede gegenüber den von uns analysierten zeigen, die eventuell auf deren Herkunft (verschiedenen Standort, Boden und Klima oder andere Stammpflanze) zurückzuführen sind.

Da Hesse bei seiner Untersuchung nur den Aetherauszug der Wurzel verarbeitete, konnte er die eventuell in glykosidischer Form vorhandenen Oxymethylanthrachinone übersehen haben, denn Glykoside gehen gewöhnlich nicht in Aether über. Da nun aber aus den Analysen der bis heute untersuchten Oxymethylanthrachinondrogen klar ersichtlich ist, daß in den meisten Drogen dieser Gruppe die Oxymethylanthrachinone zum größten Teil gebunden,

[1]) Ann. d. Chem. 309, S. 51.

und nur zum geringeren Teil frei vorkommen, so haben wir uns die Aufgabe gestellt, die Wurzel von Rumex obtusifolius vor allem auf ihren Gehalt an Oxymethylanthrachinonen zu untersuchen.

Der von Flückiger[1]) gegebenen Beschreibung bleibt, die Anatomie der Droge betreffend, noch zuzufügen:

Das Rhizom zeigt einen Kranz keilförmiger Holzbündel innerhalb der Cambiumzone, die schon mit bloßem Auge als tief blauschwarz gefärbt erscheinen. Die Gefäße dieser Holzstrahlen werden nämlich von Zellen umgeben, welche einen tiefblauen Inhalt führen, der sich mit Kalilauge rotbraun färbt. Durch Säuren wird er aufgelöst. Ein ähnlicher Farbstoff findet sich in den den Holzstrahlen entsprechenden Siebstrahlen außerhalb des Cambiums. Eine Rotfärbung mit Kali tritt auch in anderen Zellen der Rinde ein. Das ganze parenchymatische Gewebe ist mit Stärkekörnern vollgepfropft.

Die ziemlich dicke Wurzel zeigt solche Farbstoffzellen nur vereinzelt, vorwiegend in der Rinde und besonders in den äußeren Teilen der sekundären Rinde, welche Teile sich mit Kali rot bis rotviolett färben, während die peripheren Teile der Rinde rotbraun werden. In der sekundären Rinde finden sich einzelne oder zu Gruppen vereinigte Bastfasern sowie Krystalldrusen. Der mächtige Holzkörper, der im Zentrum liegt, zeigt in den breiten Markstrahlen mit Kali nur schwache Rötung. In den Holzstrahlen werden die Gefäße von ziemlich viel Libriform begleitet.

Ein Vorversuch, die gut getrocknete Wurzel mit Sand zu zerreiben und daraus die Oxymethylanthrachinone zu sublimieren, zeigte nur wenige mikroskopische Krystalle, bei denen die Borntränger'sche Reaktion eintrat. Eine ausgiebigere Sublimation erhielten wir später, indem wir das Alkoholextrakt der Wurzel zur Trockne eindampften, den Rückstand wiederum mit Alkohol aufnahmen und das heiße Filtrat eindampften. Dieser trockene Rückstand wurde sodann zerrieben und während 12 Stunden zur Sublimation gestellt. Dadurch erhielten wir schöne, mikroskopisch reine Prismen von Emodin (siehe unten), die bereits einen Schmelzpunkt von 252—253° zeigten.

Nach einer großen Anzahl von Vorversuchen, die Wurzel z. B. mit Benzol, Toluol, verdünntem Alkohol oder mit Wasser zu extrahieren, haben wir uns entschlossen, folgenden Weg für die Untersuchung der Droge einzuschlagen:

---

[1]) Flückiger, Pharmakogn. (1867), S. 224.

Alkoholextrakt.

Die gröblich zerkleinerte Wurzel von Rumex obtusifolius wurde in einem Soxhlet-Apparate, der zur Extrahierung größerer Drogenmengen konstruiert wurde, mit reinem, konzentrierten Alkohol so lange ausgezogen, bis der Alkohol nicht mehr gefärbt ablief. Das so erhaltene Extrakt wurde heiß filtriert, um es von eventuell mechanisch mitgerissenen Unreinheiten zu befreien.

Auch nach längerem Stehen trat in dieser alkoholischen Lösung keine Abscheidung ein. Ein Versuch, ob durch Abziehen von Alkohol und Konzentration der Lösung eine Abscheidung zu erhalten sei, blieb ohne Erfolg.

Dieses eingedickte Extrakt ergab mit Aether ausgeschüttelt eine dunkelbraune Aetherlösung, die nach Abdestillieren einen braunschwarzen, harzigen Rückstand hinterließ. Die ätherische Lösung gab mit der Oxymethylanthrachinon-Reaktion geprüft, nur unreine, braunrote Ammoniaklösungen. Es war demnach nicht möglich, aus dieser Lösung reine Derivate der Oxymethylanthrachinongruppe herzustellen. Der ätherische Rückstand war löslich in Aether, Alkohol und Aceton, doch blieb es unmöglich, aus diesen Lösungen eine krystallinische Masse herauszuholen. In Benzol, Toluol, Chloroform und Essigäther löste sich ein Teil dieses Rückstandes, doch blieben sowohl in dem ungelösten, wie in den Lösungen dieser Agentien Harze zurück, die ein eventuelles Auskrystallisieren verhinderten. Der mit Benzol behandelte Rückstand des Aetherauszuges blieb grobkörnig zurück. Ein Versuch, denselben zu acetylieren, zeigte uns, daß er vor allen Dingen aus Harzen bestand, denn wir erhielten daraus nur mikroskopisch kleine, farblose Krystalle, die jedoch nicht einmal faßbar waren.

Wir mußten demnach versuchen, die Harze aus dem Aetherrückstand wegzuschaffen, was uns nach folgender Methode gelang. Wir lösten denselben in Aceton, fügten der Lösung tropfenweise Benzol zu und filtrierten das jeweilen abgeschiedene Harz sogleich ab. Nachdem Benzol kein Harz mehr ausschied, gaben wir der Lösung, die nun bereits hellbraun geworden war, tropfenweise Petroläther zu. Dadurch wurde weiter Harz abgeschieden, doch riß uns derselbe auch einen großen Teil der später gefundenen Krystalle mit, denn das mit Petroläther ausgefällte Harz erstarrte zum Teil krystallinisch. — Ein Versuch, aus diesem Harze die Krystalle zurückzugewinnen, mißlang, da Krystalle und „Harz“ sich in Wasser, sowie in den anderen Lösungsmitteln gleichzeitig lösten. — Immerhin gelang es uns auf diesem Wege, eine nur noch schwach gelblich gefärbte Lösung zu erhalten.

Nach dem Abdampfen auf dem Wasserbade erhielten wir gelblich-weiße, prismatische Krystalle, die in Wasser, Aceton, Alkohol, Aether und Essigäther leicht löslich waren. In Petroläther und in Chloroform blieben sie ungelöst. Ihre Löslichkeit in den genannten Lösungsmitteln war jedoch so groß, daß es bei der geringen Ausbeute, die wir auf diesem Wege erhalten hatten, unmöglich war, sie umzukrystallisieren. Auch Mischversuche mit Chloroform und Petroläther führten zu keiner Reinigung.

Es gelang uns immerhin, festzustellen, daß diese Krystalle sauer reagierten, ferner, daß sie mit Baryumhydroxydlösung einen himmelblauen, bei Luftzutritt violettrot werdenden Niederschlag gaben. Da wir im Verlaufe dieser Arbeit noch einmal auf diesen Körper stießen, behalten wir uns vor, denselben an späterer Stelle weiter zu charakterisieren.

Durch einen Teil des eingedickten Alkoholextraktes leiteten wir Wasserdampf und erhielten aus dem Destillat eine geringe Menge eines flüchtigen Oeles, das dem Geruche nach aus höheren Fettsäuren (Buttersäure, Valeriansäure) bestand.

Da wir aber unser Augenmerk in erste Linie auf die in Radix Lapathi vorhandenen Oxymethylanthrachinone zu richten hatten, und diese aus dem Alkoholauszuge nicht direkt zu isolieren waren, mußten wir darnach trachten, denselben abzubauen.

A. Durch Zusatz von Wasser erzeugte Fällung.

Das ursprüngliche Extrakt der Droge wurde so lange mit Wasser verdünnt, wie eine Fällung eintrat. Erst nach Zufügen einer ungefähr 20 fachen Menge Wasser bildete sich eine gelbe, flockige Ausscheidung, die sich nur langsam zu Boden setzte. Die darüber stehende Flüssigkeit wurde abgehebert und zur weiteren Untersuchung beiseite gestellt. Der Niederschlag wurde auf einem Filter gesammelt und bei mäßiger Temperatur getrocknet.

Die so erhaltene, nun braun aussehende, amorphe Abscheidung wurde pulverisiert und im Soxhlet mit Petroläther extrahiert, um daraus die Fette zu entfernen. Als dann der Petroläther nichts mehr löste, wurde die Patrone getrocknet, um den anhaftenden Petroläther zu verflüchtigen und sogleich im Soxhlet-Apparate mit Aether ausgezogen, bis derselbe von der zu extrahierenden Patrone farblos ablief.

Dieses ätherische Extrakt der Wasserfällung war braun gefärbt und setzte, nach längerem Stehen, eine geringe Menge einer graubraunen amorphen Masse ab, bei der aber die Bornträger'sche Reaktion nicht eintrat. Die ätherische Lösung da-

gegen ließ, mit dieser Reaktion geprüft eine allerdings nicht sehr reine Rotfärbung erkennen. Wir destillierten also den Aether ab, und erhielten einen dunkelbraunen, amorphen Rückstand, den wir mit 10% iger Sodalösung behandelten. Es löste sich darin ein Teil mit rotbrauner Farbe, und ein gelbbrauner Körper blieb ungelöst. Wir hatten hier wahrscheinlich eine minime Menge eines Emodins in Lösung und Chrysophansäure als Rückstand. Es scheinen demnach diese Körper in der Droge in geringen Mengen frei vorzukommen, sie jedoch daraus rein zu gewinnen, war uns unmöglich, da die vorhandenen Mengen zu gering, und auch noch mit Unreinheiten vermischt waren.

Der in Aether ungelöst gebliebene Teil des mit Wasser aus dem Alkoholextrakt erhaltenen Niederschlages wurde während zwei Stunden mit Schwefelsäure (5: 100) gekocht, um dadurch eventuell darin vorhandene Anthraglukoside zu spalten. Der größte Teil desselben ging dabei in Lösung. Eine Prüfung dieser Lösung, sowie des Rückstandes auf Oxymethylanthrachinone ergab jedoch ein negatives Resultat.

B. Filtrat von der Wasserfällung.

Es blieb uns nach all diesen Versuchen noch das mit Wasser verdünnte Filtrat des alkoholischen Extraktes zu untersuchen. Wir schüttelten es mit Aether im Scheidetrichter so lange aus, bis an denselben nichts mehr überging. Diese ätherische Lösung mit Ammoniak durchgeschüttelt, färbte das Ammoniak nur braun; es war demnach nicht möglich, daraus direkt Oxymethylanthrachinone zu isolieren.

Um nach den in Wasser löslichen Anthraglukosiden zu fahnden, mußten wir diese Lösung hydrolysieren.

Hydrolyse des Filtrates.

Vorversuche zeigten uns, daß Schwefelsäure als Spaltungsmittel günstiger wirkte als Kalilauge. Wir setzten demnach der Lösung so viel Schwefelsäure zu, daß die ganze Flüssigkeit mit 5% der Säure versetzt war, und kochten dann während zwei Stunden. So erhielten wir eine voluminöse Abscheidung. Ein Versuch, die davon abfiltrierte Lösung nach weiterem Zusatz von Schwefelsäure noch längere Zeit zu kochen, zeigte, daß durch zweistündiges Kochen mit Schwefelsäure (5: 100) sämtliche vorhandenen Glykoside gespalten worden waren.

I. Hydrolysenniederschlag.

Der aus der Hydrolyse erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und abgepreßt, dann in Wasser suspendiert, gekocht und heiß auf der Nutsche abfiltriert. Diesen Vorgang wiederholten wir dreimal. Das davon abfließende, jetzt nicht mehr sauer reagierende Filtrat, wurde gesondert aufgefangen. Es schied beim Erkalten einen flockigen Niederschlag aus. Derselbe wurde abfiltriert, ausgewaschen und bei mäßiger Temperatur getrocknet. Um ihn auf die Anwesenheit von Anthrachinonderivaten zu prüfen, verwandten wir die Chrysaminsäurereaktion. Dieselbe zeigte uns, daß in dieser zweiten Fällung keine Anthrachinonderivate vorhanden waren.

Der nun vollkommen mit heißem Wasser ausgewaschene Hydrolysenniederschlag wurde bei einer Temperatur von 70° getrocknet. Ein Versuch mit der eben erwähnten Chrysaminsäurereaktion zeigte, daß darin Anthrachinonderivate vorhanden waren.

Wir pulverisierten demnach die nun gelbbraun aussehende amorphe Masse und extrahierten sie im Soxhlet-Apparate mit Aether bis sich nichts mehr löste. Die erhaltene Aetherlösung wurde, mit 5% igem Ammoniak ausgeschüttelt, vollständig entfärbt, und das Ammoniak nahm eine schöne, kirschrote Färbung an. Aus diesem Extrakte waren also die Oxymethylanthrachinone zu isolieren.

Der Aether wurde abgetrennt und der braune Rückstand mit Sodalösung (10: 100) gekocht und heiß filtriert. Wir erhielten dabei eine reine, kirschrote Lösung. Beim Erkalten setzte dieselbe goldglänzende Blättchen ab.

a) In Soda unlöslich.

Der in Soda unlösliche Teil wurde abfiltriert, ausgewaschen, getrocknet und aus Benzol umkrystallisiert. Die so erhaltene Substanz war unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, leichter löslich in Chloroform und Benzol. In Natronlauge löste sie sich vollständig mit roter Farbe. Diese alkalische Lösung nahm, mit Zinkstaub gekocht, Gelbfärbung an.

Aus den Löslichkeitsverhältnissen in Alkali, sowie aus den übrigen Reaktionen konnten wir schließen, daß wir Chrysophansäure vor uns hatten. Nur zeigte der Umstand, das der Schmelzpunkt nie konstant blieb, daß dieselbe noch durch einen anderen Körper verunreinigt war. Schon nach der ersten Umkrystallisation glaubten wir, nach dem Aussehn zu schließen, eine reine Substanz gewonnen zu haben. Sie wies einen Schmelzpunkt von 171° auf.

Nach nochmaligem Umkrystallisieren stieg derselbe auf 174⁰ und nach Wiederholen dieser Operation auf 181⁰.

Nun bemerkt aber Hesse[1]) bereits 1899, daß in der Chrysophansäure fast immer durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure Methoxyl nachzuweisen sei, und er nahm an, daß der wechselnde Schmelzpunkt der Chrysophansäuren auf einen wechselnden Gehalt an Chrysophansäuremethyläther zurückzuführen sei. Er fand z. B. für Chrysophansäure aus Rhabarber den Schmelzpunkt 162⁰ und einen Methoxylgehalt von 3,26%. Tschirch und Eijken[2]) konnten diese Beobachtungen Hesse's, soweit sie den Schmelzpunkt betreffen, bestätigen, und es gelang ihnen, nachzuweisen, daß durch häufiges Umkrystallisieren der Methoxylgehalt der Chrysophansäure fällt. Sie fanden in Chrysophansäure

vom	Schmelzpunkt	162⁰	3,26%	Methoxyl
„	„	156⁰	3,77%	„
„	„	171—172⁰	3,8%	„
„	„	172⁰	2,85%	„
„	„	176⁰	1,35%	„
„	„	182—184⁰	1,03%	„

Oesterle[3]) gelang es im Jahre 1905 methoxylfreie Chrysophansäure darzustellen, indem er das aus Chrysarobin durch Oxydation dargestellte Rohprodukt mit Aluminiumchlorid behandelte. Diese Chrysophansäure besaß den höchsten, bisher ermittelten Schmelzpunkt, nämlich 196⁰.

Gleichzeitig mit Oesterle erhielt auch Gilson[4]) methoxylfreie Chrysophansäure vom Schmelzpunkt 195—196⁰. Er gelangte zu dieser Verbindung durch hydrolytische Spaltung eines im Rhabarber enthaltenen Glykosides, des Chrysophaneïns. Im Gegensatz zu der Auffassung Hesse's, daß eine Methylchrysophansäure der Begleiter der Chrysophansäure sei, wies Gilson nach, daß der methoxylhaltige Begleiter der Rhabarber-Chrysophansäure das Rheochrysidin sei, ein Körper, der keineswegs identisch ist mit Methylchrysophansäure. Durch Mischungsversuche wies er auch nach, daß ein Gehalt an diesem Körper imstande ist, den Schmelzpunkt der reinen Chrysophansäure herabzusetzen.

Oesterle und Johann[5]) ist es vor kurzem gelungen, nach einer eingehenden Untersuchung der sogenannten Methylchrysophansäure, nachzuweisen, daß der methoxylhaltige Begleiter der Chrysophansäure ein Emodinmethyläther sein muß. Sie haben auch diesen Aether aus der „Chrysophansäure" isoliert.

---

1) Ann. d. Chem. 309 (1899), S. 36.

2) Festschrift für Hofrat Prof. Dr. Vogl (1904), S. 101.

3) Arch. d. Pharm. 243 (1905), S. 438.

4) Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Therapie, vol. XIV, S. 489.

5) Arch. d. Pharm. 248 (1910), S. 476.

Aus dem chemischen und krystallographischen Verhalten ziehen sie den Schluß, daß der von Gilson Rheochrysidin genannte Körper identisch ist mit Emodinmonomethyläther. Der Vergleich der Eigenschaften dieses Aethers mit demjenigen des Physcions, mit welchem Namen Hesse[1]) u. a. die methoxylhaltige Substanz der gelben Wandflechte bezeichnet hatten, ließ ihnen kaum einen Zweifel, daß auch das Physcion mit dem Monomethyläther des Frangula-(Rheum-) Emodins identisch ist.

Das allmähliche Steigen des Schmelzpunktes der von uns isolierten Chrysophansäure veranlaßte uns demnach, sie auf einen eventuellen Methoxylgehalt zu prüfen. Zu dem Zwecke verwendeten wir die Zeisel'sche Methode. Dieselbe beruht auf der Ueberführbarkeit des Methyls der eventuell vorhandenen CH_3O-Gruppe durch Jodwasserstoffsäure in Jodmethyl, und auf der Bestimmung des Jods in der durch Umsetzung des Jodmethyls mit alkoholischer Silbernitratlösung erhaltenen Doppelverbindung von Jodsilber und Silbernitrat, beziehungsweise dem aus der Doppelverbindung mit Wasser entstehenden Jodsilber.

Diese Reaktion zeigte, daß die von uns isolierte Chrysophansäure noch einen Methoxylgehalt von 1,12% aufwies. Damit war auch der mit 181° also zu niedrig gefundene Schmelzpunkt aufgeklärt.

Um das Chrysophanol[2]) von dem methoxylhaltigen Körper zu befreien, befolgten wir den von Oesterle[3]) vorgezeichneten Weg: wir erhitzten diese Substanz mit konzentrierter Schwefelsäure eine halbe Stunde auf 160° und gossen die tief rotbraun gefärbte Lösung auf Eis. Die dabei ausgeschiedene, rotbraune Masse wurde sodann auf einem Filter gesammelt und ausgewaschen. Vor dieser Operation war diese Substanz, wie schon früher bemerkt, in Natriumkarbonat völlig unlöslich. Jetzt löste sich darin ein Teil mit kirschroter Farbe, während ein anderer Teil ungelöst zurückblieb.

Der in Soda lösliche Teil wurde mit Salzsäure gefällt, ausgewaschen, getrocknet, dann zuerst aus Pyridin und hierauf mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert. Die so erhaltene Verbindung bildete gelbrote Nadeln, die bei 120° getrocknet, einen scharfen Schmelzpunkt von 256° zeigten. Dieser Schmelzpunkt ist der des Frangula-(Rheum-)Emodins.

---

[1]) Ann. d. Chem. 284 (1895), S. 290.

[2]) Einen Namen von Brissemoret benutzend, nennt Tschirch die reine methoxylfreie Chrysophansäure Chrysophanol.

[3]) Arch. d. Pharm. 248 (1910), S. 479.

Der in der oben erwähnten Natriumkarbonatlösung ungelöst gebliebene Teil wurde gesammelt, mit Soda, dann mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Schon nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Benzol gab der Körper, bei 120° getrocknet, einen scharfen Schmelzpunkt von 196°. Wir hatten somit Chrysophanol, d. h. reine Chrysophansäure, isoliert.

Zu einer Analyse reichte das Material nicht. Uebrigens würde eine Analyse der Chrysophansäure kaum bessere Anhaltspunkte liefern als der erwähnte Schmelzpunkt, sowie das Verhalten des Körpers zu Alkali, da ja, wie die Literatur zur Genüge zeigt, auch die Analysen stark methoxylhaltiger Chrysophansäuren noch in den Rahmen der erlaubten Fehlergrenzen paßten.

Durch den Nachweis des Methoxylgehaltes und durch das hier isolierte Frangula-Emodin ist ferner nachgewiesen, daß der Begleiter der Chrysophansäure ein Emodinmethyläther ist.

Es ist übrigens sehr wahrscheinlich, daß überall, wo bis heute die sogenannte Methylchrysophansäure gefunden wurde, dieser Emodinmethyläther nachgewiesen werden kann, und es ist wahrscheinlich, daß die verschieden starke abführende Wirkung bei Chrysophansäuren verschiedener Provenienz auf wechselnden Beimengungen dieser Substanz beruht.

b) In Soda löslich.

Das Aetherextrakt des Hydrolysenniederschlages hatten wir, wie früher bereits bemerkt, mit Sodalösung behandelt. Darin waren ja die eben beschriebenen Substanzen (Emodinmethyläther und Chrysophansäure) ungelöst geblieben. Die davon abfiltrierte Lösung war kirschrot gefärbt. Mit Salzsäure versetzt bis zur schwach sauren Reaktion, bildete sich darin ein gelbbrauner, flockiger Niederschlag, den wir abfiltrierten und nach sorgfältigem Auswaschen trockneten. Darauf wurde er aus Pyridin umkrystallisiert und das erhaltene, noch unreine Produkt gut getrocknet, um das anhaftende Pyridin wegzuschaffen. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol erhielten wir daraus schöne, gelbrote Nadeln, die bei 120° getrocknet einen Schmelzpunkt von 255—256° zeigten. Die Substanz zeigte die bekannten Eigenschaften des Frangula-(Rheum-)Emodins.

Mit der aus dem Emodinmethyläther erhaltenen Substanz gemischt, blieb der Schmelzpunkt konstant.

Die Analyse dieses Körpers gab aus 0,1036 g 0,2545 g CO_2 und 0,0423 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_7O_2(OH)_3$:
C = 66,98	66,64%
H = 4,53	3,74%

Wenn auch diese Analyse nicht die wünschenswerte Genauigkeit zeigt, so ist doch nicht daran zu zweifeln, daß der gefundene Körper mit Frangula-Emodin identisch ist. Die Mischung dieses Körpers mit aus Frangula isoliertem Emodin zeigte nämlich einen konstanten Schmelzpunkt von 255°. Zu weiteren Analysen oder zur Herstellung von Derivaten reichte das Material nicht.

II. Filtrat der Hydrolyse.

Es blieb uns nun noch das Filtrat vom Hydrolysenniederschlag zu untersuchen. Mit Aether ausgeschüttelt, gab dasselbe keine Oxymethylanthrachinone mehr ab, denn die Bornträger'sche Reaktion gab ein negatives Resultat.

Die Aetherlösung war nur noch schwach gelb gefärbt; dagegen hinterließ sie kleine, farblose prismatische Krystalle, die wir nach den eintretenden Reaktionen als dieselben erkannten, welche wir eingangs aus dem Aetherextrakt des ursprünglichen alkoholischen Auszuges erhalten hatten. Ein Blick ins Mikroskop zeigte, daß sie auch hier noch nicht rein waren.

Da ihre wäßrige Lösung sauer reagierte, versuchten wir ein Bleisalz herzustellen, um dann durch Zerlegen desselben die Säure rein zu erhalten.

Durch Zusatz von Bleiacetat zu der wässerigen Lösung der fraglichen Krystalle erhielten wir auch wirklich einen weißen, mikroskopisch krystallinischen Niederschlag, der jedoch sogleich eine Braunfärbung annahm. Ein Versuch, das so gebildete Bleisalz umzukrystallisieren mißlang, da dasselbe in sämtlichen indifferenten Lösungsmitteln unlöslich war. Wir sammelten dasselbe auf einem Filter und trockneten es nach sorgfältigem Auswaschen bei mäßiger Temperatur. Das trockene Bleisalz hatte eine graubraune Farbe. Da wir wußten, daß die zu isolierende Säure in Aether löslich war, suspendierten wir das Salz in Aether und leiteten Schwefelwasserstoff durch. So wurde das Blei als Sulfid abgeschieden. Der davon abfiltrierte Aether hinterließ regelmäßige, farblose Prismen. Ein Versuch, dieselben aus Wasser oder Alkohol umzukrystallisieren, zeigte jedoch, daß das nicht ging, denn das Lösungsmittel mußte fast völlig abgedampft werden und dabei nahmen die Krystalle wieder eine gelbliche Färbung an. Die Säure ist demnach leicht zersetzlich. Sie durfte auch nur im Exsikkator

über Schwefelsäure getrocknet werden, denn das Mikroskop zeigte, daß schon mäßig erhöhte Temperatur sie veränderte.

Eine Analyse dieses Körpers ergab aus 0,1203 g 0,2200 g CO_2 und 0,0407 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{18}O_{14}$:
C = 49,87	49,79%
H = 3,74	3,73%

Diese Säure, die wir Lapathinsäure benennen wollen, und die demnach der Formel $C_{20}H_{18}O_{14}$ entspricht, schmilzt bei 228—229° unter Gasentwickelung.

Sie wird charakterisiert durch folgendes Verhalten:

Lapathinsäure ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aether und Essigäther, unlöslich in Chloroform und Petroläther. Barymhydroxyd erzeugt in ihrer Lösung einen himmelblauen, flockigen, mikrokrystallinischen Niederschlag, der sich bei Luftzutritt violettrot färbt. Bei Luftabschluß unter Wasser im Dunkeln aufbewahrt, bildet sich nach längerem Stehen an der Berührungssfläche des Wassers mit dem Barytniederschlag eine gelbbraune Zone. Durch konzentrierte Schwefelsäure wird sie nicht gefärbt. Lapathinsäure reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung. Bei Zutreten von Eisenchlorid fließen blaugraue Streifen von ihren Krystallen ab. Kalilauge erzeugt eine gelbrote Lösung. Die merkwürdige Substanz soll weiter untersucht werden, wenn wieder Ausgangsmaterial erhältlich ist. Sie zeigt die Eigenschaften eines Chromogens.

Zuckernachweis.

Um zu zeigen, daß die in dem Hydrolysenniederschlag nachgewiesenen Substanzen (Emodin, Emodinmethyläther und Chrysophanol) als Anthraglukoside in der Droge vorhanden sind, mußte in der davon abfiltrierten Lösung Zucker als Spaltungsprodukt nachzuweisen sein.

Zu dem Zwecke neutralisierten wir die saure Flüssigkeit mit Baryumkarbonat. Hierauf setzten wir so lange Bleiessig zu der braunen Lösung, als noch ein gefärbter Niederschlag entstand, filtrierten denselben ab und entfernten das überflüssige Blei mittelst verdünnter Schwefelsäure und diese wiederum durch Baryumkarbonat. Das neutrale, noch gelbgefärbte Filtrat kochten wir hierauf zur völligen Entfärbung mit Tierkohle und engten nun das farblose Filtrat auf dem Wasserbade etwas ein. Diese Lösung reduzierte beim Erhitzen Fehling'sche Lösung. Da nun das ursprüngliche, mit Wasser verdünnte Extrakt vor der Hydrolyse

nicht reduzierend gewirkt hatte, ist also die Anwesenheit von Zucker als Spaltungsprodukt der Hydrolyse nachgewiesen.

Die gefundenen Oxymethylanthrachinone sind demnach als Anthraglukoside in der Droge vorhanden.

Gerbstoff.

Aber auch Tannoglukoside hatte die Hydrolyse gespalten, denn neben den Anthrachinonderivaten zeigte der Hydrolysenniederschlag eine erhebliche Menge von in Aether unlöslichen Bestandteilen, die mit der Chrysaminsäurereaktion geprüft, keine Abkömmlinge der Anthrachinonreihe mehr zeigten, wohl aber durch die Oxydation mit Salpetersäure in Oxalsäure übergeführt wurden. Die alkoholische Lösung dieser Substanz gab mit Eisenchlorid, sowie mit Kaliumbichromat typische Gerbstoffreaktionen.

Die Kalischmelze dieser Gerbstoffe wurde in Wasser gelöst, mit Schwefelsäure angesäuert und aus dieser Lösung das Kaliumsulfat mittels Alkohol ausgefällt. Die Aetherausschüttelung dieser Lösung hinterließ einen braungefärbten, zum Teil krystallinischen Rückstand, der mit Vanillinsalzsäure die Phloroglucinreaktion gab.

Eisen.

In jüngster Zeit wird die Verwendung der Wurzel von Rumex obtusifolius therapeutisch empfohlen wegen ihres hohen Eisengehaltes.

Saget[1]) hat es versucht, die organische Eisenverbindung aus dieser Wurzel zu isolieren, doch ohne das gewünschte Resultat zu erzielen. Er gibt für die von ihm untersuchte Wurzel einen Eisengehalt von 0,447% an.

Wir haben aus einer Aschenanalyse für die von uns geprüfte Wurzel einen Eisengehalt von 0,379% berechnen können.

Der Eisengehalt scheint abhängig zu sein vom Standort der Droge.

Ueber Rumex alpinus.

Die uns anfangs unter dem Namen Rad. Rhei monachor. von einem Drogenhause gesandte Wurzel erwies sich als von Rumex alpinus stammend. Sie stimmte mit der von Mitlacher[2]) gegebenen Beschreibung dieser Wurzel genau überein. Als wir nun aber unsere Vorversuche damit beendigt hatten und noch mehr von derselben Wurzel nachbeziehen wollten, mußten wir konsta-

---

[1]) Saget, Thèse, Montpellier 1903.

[2]) Zeitschr. d. Allg. österr. Apoth.-Ver. No. 42, 1909.

tieren, daß es unmöglich war, aus irgend einem Drogenhause dieselbe Wurzel noch einmal zu erhalten.

Wir haben von drei verschiedenen Drogenhäusern Muster verlangt von Rheum monachor., Stammpflanze Rumex alpinus, doch keines der eingegangenen Muster stimmte mit dem anderen überein; es war aber auch keines mit der von uns untersuchten Wurzel identisch. Das mag sich vielleicht dadurch erklären, daß diese Droge fast gar nicht mehr gebraucht wird, und daß sie, wo sie im Handel noch verlangt wird, ausschließlich nur noch in der Veterinärpraxis Verwendung findet.

So sahen wir uns gezwungen, das Studium dieser Rumexart aufzugeben. Eine bei diesen Vorversuchen gemachte Beobachtung möchten wir immerhin noch festlegen.

Auch diese Droge wurde mit konzentriertem Alkohol extrahiert. Nach längerem Stehen schied sich am Boden des Gefäßes eine braun gefärbte Kruste ab, die dem Geschmacke nach zum größten Teil aus Zucker bestehen mußte. Wir versuchten denselben daraus rein darzustellen, was uns auch nach dem von Schulze und Frankfurt[1]) vorgeschlagenen Strontianverfahren gelang.

Wir erhielten schöne, monokline Krystalle, die wir während mehrerer Tage im Exsikkator trockneten.

Die Analysen dieser Krystalle gaben folgende Resultate:
1. 0,1629 g = 0,2516 g CO_2 und 0,0997 g H_2O.
2. 0,1463 g = 0,2256 g CO_2 und 0,0869 g H_2O.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Mittel:	$C_{12}H_{22}O_{11}$:
C =	42,11	42,03	42,07	42,10%
H =	6,75	6,56	6,65	6,44%

Die gefundenen Zahlen stimmen demnach gut überein mit den für Rohrzucker berechneten Werten. Auch die folgenden Identitätsreaktionen stimmen auf Rohrzucker.

Konzentrierte Schwefelsäure schwärzte ihn sehr bald, wobei Kohlensäure und Kohlenoxydgas neben anderen Zersetzungsprodukten gebildet wurden.

Verdünnte Säuren führten ihn schon bei gewöhnlicher Temperatur, schneller beim Erwärmen in Invertzucker über.

Von Aetzalkalien wurde die Rohrzuckerlösung nicht gefärbt. — Mit Ammoniak und basischem Bleiacetat bildete sich ein Niederschlag, der auch beim Erwärmen der Mischung weiß blieb.

Fehling'sche Lösung wurde in der Kälte nicht reduziert.

---

[1]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie Bd. 27, S. 267.

Die Ebene des polarisierten Lichtes wurde nach rechts gedreht. Das spezifische Drehungsvermögen bei 20° war $[\alpha]_D = + 65,6$.

Mit Phenylhydrazinacetat erhielten wir nach längerem Erwärmen das Phenylglykosazon vom Schmelzpunkt 204°.

Es ist demnach in der Wurzel von Rumex alpinus eine beträchtliche Menge freien Rohrzuckers vorhanden.

Um den Rohrzuckergehalt zu bestimmen, kochten wir 10 g der Wurzel mit Wasser aus bis zur völligen Extraktion, setzten der Lösung Bleiessig zu, bis kein gefärbter Niederschlag mehr entstand. Das überschüssige Blei entfernten wir sodann mit Schwefelsäure und diese mit Baryumkarbonat. Endlich kochten wir diese Lösung mit Tierkohle und polarisierten die nun farblos abfiltrierte Lösung.

Die Polarisation zeigte, daß die getrocknete Wurzel 13% freien Rohrzucker enthielt.

Die Wurzel von Rumex alpinus gehört demnach zu den zuckerreichsten der bis jetzt untersuchten Wurzeln, doch ist dabei nicht zu vergessen, daß unsere Zuckerbestimmung an der getrockneten Wurzel gemacht wurde.

Mitteilungen aus dem Laboratorium für angewandte Chemie an der Königlichen Universität München.

Zur Kenntnis des Retens. II.

Von A. Heiduschka und H. Grimm.

(Eingegangen den 12. X. 1911.)

Acrée[1]) fand im Jahre 1904, daß 1.2-Diketone mit Organomagnesiumhalogeniden in Reaktion treten und zu Tetraalkylglykolen (Pinakonen) vom Typus

(R)(R′)C(OH)C(OH)(R)(R′)

führen. Zu gleicher Zeit verwandten Werner und Grob[2]) diese Reaktion, um aus Phenanthrenchinon das Pinakon Dioxydiphenyldihydrophenanthren zu synthetisieren. Es war nun von Interesse zu untersuchen, ob sich das in mancher Hinsicht vom Phenanthrenchinon unterscheidende Retenchinon in ähnlicher Weise zu Syn-

[1]) Ber. 37, 2753—2764.
[2]) Ber. 37, 2892.

thesen verwenden ließe. Der Versuch ergab, daß sich das Retenchinon in der Tat mit Alkyl- und Arylmagnesiumhalogeniden nach folgendem Schema umsetzt:

$$(C_{16}H_{16})\begin{matrix}—CO\\|\\—CO\end{matrix} + \begin{matrix}Br.Mg.R\\ \\Br.Mg.R\end{matrix} = (C_{16}H_{16})\begin{matrix}—R\\—C—OMgBr\\|\\—C—OMgBr\\—R\end{matrix}$$

$$(C_{16}H_{16})\begin{matrix}—R\\—C—OMgBr\\|\\—C—OMgBr\\—R\end{matrix} \xrightarrow{2H_2O} (C_{16}H_{16})\begin{matrix}—R\\—C—OH\\|\\—C—OH\\—R\end{matrix} + 2Mg\begin{matrix}OH\\Br\end{matrix}$$

und dabei Pinakone, in diesem Falle Dioxydialkyldihydroretene und Dioxydiaryldihydroretene liefert.

Die Hauptschwierigkeit bei der Darstellung dieser Verbindungen lag darin, die Reaktionsprodukte zu reinigen und zur Krystallisation zu bringen. Am leichtesten gestaltete sich die Darstellung des Dioxydiphenyldihydroretens aus Phenylmagnesiumbromid und Retenchinon. Nicht viel schwieriger war die Gewinnung der entsprechenden p-Tolyl- und Benzylverbindungen, welche nach der Reinigung mit Wasserdampf rotgelbe Oele darstellen, die nach einiger Zeit erstarren. Bei der Herstellung des Dioxydinaphthyldihydroretens gelang es nur mit Hilfe von Toluol, den Stoff krystallinisch zu erhalten. Hingegen gelang es nicht, aus den Reaktionsprodukten zwischen Retenchinon und o-Tolylmagnesiumbromid, p- und m-Xylylmagnesiumbromid, sowie Magnesiumbromkampfer Krystalle zu erhalten. — Bei den Reaktionen mit den entsprechenden Organomagnesiumhalogeniden wurden als Nebenprodukte Diphenyl, Dibenzyl und Naphthalin erhalten. Das Krystallisationsvermögen der entsprechenden Methyl-, Aethyl- und i-Amylverbindungen ist so gering, daß es nicht gelang, die erhaltenen harzigen Massen zur Krystallisation zu führen. Nur das Dioxydimethyldihydroreten konnte schließlich isoliert werden, da beobachtet wurde, daß konzentrierte Salzsäure oder besser ätherische Salzsäure das Reaktionsprodukt in eine stark verunreinigte Krystallmasse überzuführen vermag, ohne chemisch verändernd zu wirken. Ein Versuch, das an anderer Stelle[1]) beschriebene Tribromretenchinon der Reaktion zugänglich zu machen, scheiterte, da das Reaktionsprodukt nicht krystallinisch erhalten werden konnte. Das von Ekstrand[2]), sowie Bamberger

[1]) Heiduschka und Scheller, Arch. d. Pharm. 248, 92.
[2]) Ber. 17, 692.

und Hooker[1]) beschriebene Retenketon scheint unverändert aus der Reaktion hervorzugehen.

Als Ausgangsmaterial für weitere Untersuchungen diente uns das Dioxydiphenyldihydroreten, $C_{30}H_{28}O_2$, das in einer Ausbeute von 55% der Theorie erhalten werden konnte.

Zunächst wurden Reduktionsversuche angestellt, um zu dem, dem Pinakon entsprechenden Kohlenwasserstoff Diphenylreten, $C_{30}H_{26}$, zu gelangen. Ein Versuch mit Zink und Salzsäure in Eisessiglösung führte nur zu einem Stoff $C_{30}H_{26}O$, der also ein Molekül Wasser weniger enthielt, als das Ausgangsmaterial. Bei der Reduktion mit Jodwasserstoffsäure im Einschlußrohr, bei der Werner und Grob[2]) das Diphenylphenanthren erhielten, gelangten wir wiederum nicht zum Diphenylreten, sondern es entstand, je nach der Dauer des Erhitzens, ein Hexahydrodiphenylreten, $C_{30}H_{32}$, oder das schon von Liebermann und Spiegel[3]) beschriebene Retendodekahydrür, $C_{18}H_{30}$. Das Diphenylreten wurde schließlich in geringer Ausbeute bei der Zinkstaubdestillation des Dioxydiphenyldihydroretens erhalten. Ebenso lieferte der oben erwähnte Stoff $C_{30}H_{26}O$ das Diphenylreten.

Die Wasserabspaltung aus den Pinakonen geht verhältnismäßig leicht vor sich. Es ist dabei nicht nötig, mit Säuren im Rohr zu erhitzen[4]), oder mit Acetylchlorid[5]) zu kochen; die Wasserabspaltung wird auch durch Erhitzen mit Eisessig und Salzsäure oder mit wässeriger Jodwasserstoffsäure erreicht. Ebenso wirkt auch einfaches Erwärmen mit Anilinchlorhydrat, wobei aber keine Kondensation eintritt[6]), sowie Einleiten von Salzsäuregas in die Aetherlösung. Das Anhydrid des Dioxydiphenyldihydroretens lieferte bei der Zinkstaubdestillation denselben Kohlenwasserstoff wie das Dioxydiphenyldihydroreten selbst, Diphenylreten. Durch Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge im Einschlußrohr konnte eine einbasische Säure erhalten werden, die in ihr Kupfersalz übergeführt wurde, da die Säure selbst nicht zum Krystallisieren zu bringen war. Versuche, das Dioxydiphenyldihydroretenanhydrid in das Semikarbacid oder Phenylhydrazon überzuführen, gelangen nicht.

---

[1]) A. 229, 136.

[2]) Ber. 37, 3902.

[3]) Ber. 22, 780.

[4]) Werner und Grob, Ber. 37, 2903.

[5]) Acrée, Amer. Chem. J. 33, 180; C. 05, I, 878.

[6]) Ullmann und Wurstemberger, Ber. 37, 73.

Die Eigenschaften des Anhydrids des Dioxydiphenyldihydroretens gestatten nun nicht zu entscheiden, ob dieser Verbindung die Konstitution eines α- oder eines β-Pinakolins zukäme. Die Tatsache, daß sie mit Zinkstaub Diphenylreten liefert, spräche für die anhydridartige α-Pinakolinformel

$$(C_{16}H_{16}) \begin{matrix} -C-C_6H_5 \\ \mid >O \\ -C-C_6H_5 \end{matrix}$$

während die Säurebildung mit alkoholischer Kalilauge für die Retenformel eines β-Pinakolins entscheiden könnte,

$$(C_{16}H_{16}) \begin{matrix} -C=O \\ \mid \\ -C=(C_6H_5)_2 \end{matrix}$$

wenn es gelungen wäre, die Ketonfunktion der Karbonylgruppe durch Hydrazon- oder Karbacidbildung nachzuweisen. Der Stoff $C_{30}H_{26}O$ wurde als Anhydrid des Dioxydiphenyldihydroretens bezeichnet, weil eine Konstitutionsformel nicht aufgestellt werden konnte. Vielleicht liegen auch hier ähnliche Verhältnisse vor, wie sie Delacre[1]) beim Pinakolin und den Benzpinakolinen annimmt, indem er sie als Verbindungen mit tautomerer Konstitution auffaßt, oder indem er sich später vorstellt[2]), daß die Benzpinakoline durch beide Formeln zum Ausdruck gebracht werden, mit einem sehr großen Vorwiegen der Oxydformel für das α-Benzpinakolin und einem ebensolchen für das β-Benzpinakolin anzunehmenden Vorherrschen der Ketonformel. Gemäß dieser letzteren Auffassung müßten dann in den Anhydriden des Dioxydiphenyldihydrophenanthrens und des Dioxydiphenyldihydroretens Gemische der beiden isomeren Pinakoline vorliegen.

Die Wasserabspaltung konnte in gleicher Weise wie beim Dioxydiphenyldihydroreten auch bei den entsprechenden p-Tolyl- und Naphthylverbindungen ausgeführt werden und ergab wohlausgebildete Krystalle. Die entsprechende Benzylverbindung konnte nicht zur Krystallisation geführt werden.

Die erhaltenen Pinakone zu oxydieren gelang ebensowenig, wie die Oxydation des Diphenylretens, krystallisierende Stoffe konnten aus den Reaktionsprodukten nicht gewonnen werden. Eine Acylierung des Dioxydiphenyldihydroretens mit Hilfe der Schotten-Baumann'schen Reaktion war ohne Erfolg. — Schmidlin[3]) hatte gefunden, daß das Benzpinakon sich nicht

[1]) Bull. Soc. Chim. de France (4); 3, 203—212, C. 08, I, 1453.
[2]) Bull. Soc. Chim. de France (4); 7, 167—171, C. 10, I, 1787.
[3]) Ber. 39, 4198—4204.

mit Anilin kondensiere; die gleiche Tatsache wurde auch am Dioxydiphenyldihydroreten festgestellt. Halogene wirken auf die Pinakone schon in der Kälte leicht ein und führen zu Substanzen, die sich aus dem Lösungsmittel scheinbar krystallinisch abscheiden, sich aber unter dem Mikroskop als amorph erweisen, ohne jedoch harzig zu sein. Die Substanzen konnten also gereinigt und analysiert werden. Die Analysen zeigten, daß offenbar keine einheitlichen Substanzen gebildet werden, da die Resultate nicht gestatteten, eine Formel aufzustellen, sondern nur ergaben, daß unter ähnlichen Versuchsbedingungen die doppelte bis dreifache Menge Chlor ins Molekül eintritt, als Brom. Es wurden das Dioxydiphenyldihydroreten, sowie die entsprechenden Verbindungen: Dioxydi-p-tolyldihydroreten und Dioxydibenzyldihydroreten der Einwirkung von Chlor und Brom unterworfen und überall ähnlich aussehende amorphe Produkte erhalten.

Die Beobachtung, daß in diese Retenabkömmlinge unter ähnlichen Bedingungen mehr Chlor als Brom eingeführt wird, konnte auch am Reten selber bestätigt werden. Während bis jetzt nur das nicht krystallisierende Dibromretentetrabromid[1]) und das wohlcharakterisierte Tetrabromreten bekannt sind, erhält man durch Einleiten von Chlor in die Tetrachlorkohlenstofflösung des Retens einen Stoff, der neun Atome Chlor im Moleküle enthält. Hierbei wurde im Sonnenlicht unter Zusatz von Jod gearbeitet. Unter anderen Versuchsbedingungen bildete sich ein chlorärmeres Produkt. Dieses Retennonochlorid erweist sich als außerordentlich widerstandsfähig gegen chemische Eingriffe. Chlorierungsversuche mit Zinntetrachlorid und Antimonpentachlorid verliefen erfolglos.

Experimenteller Teil.

Dioxydiphenyldihydroreten: $C_{30}H_{28}O_2$.

30 g trockenes, fein pulverisiertes Retenchinon werden in 130 g absolutem Aether suspendiert und innerhalb einer Stunde in kleinen Portionen in eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid eingetragen, die in der üblichen Weise[2]) aus 11 g Magnesium und 90 g Brombenzol in 165 g Aether bereitet wurde. Die Heftigkeit der Reaktion muß durch Eiskühlung geregelt werden. Beim Eintragen tritt vorübergehende Grünfärbung auf. Wenn alles Reten-

---

[1]) Ekstrand, A., 185, 75.

[2]) Grignard, C. r. d. l'Acad. des sciences 132, 1182—1184.

chinon in Reaktion gebracht worden ist, erhitzt man noch eine Stunde am Rückflußkühler, um die Umsetzung zu beendigen. Hierauf gießt man die klare dunkelrote Lösung (nur etwas grauer Magnesiumschlamm befindet sich am Boden des Kolbens) langsam in einen großen Scheidetrichter, der zur Hälfte mit verdünnter Schwefelsäure und Eisstückchen gefüllt ist und stark geschüttelt wird. Der Aether wird abgehoben und die davon getrennte Schwefelsäure mit Kochsalz gesättigt und nochmals mit Aether ausgezogen, die ätherische Lösung dann abgedunstet und die verbleibenden Krystalle mit Aether und Alkohol gewaschen und aus heißem Aceton umkrystallisiert. Die so erhaltenen Krystalle sind farblos, schmelzen bei 172° und lösen sich in heißem Alkohol und Aether, ferner in Aceton, Benzol und Schwefelkohlenstoff. Konzentrierte Schwefelsäure löst sie mit roter, rauchende Salpetersäure mit gelber Farbe. Aus diesen Lösungen fällt Wasser den Stoff unverändert aus. Die Ausbeute beträgt ungefähr 55% der theoretischen.

0,1717 g Substanz: 0,5363 g CO_2, 0,1056 g H_2O.
0,1558 g Substanz: 0,4879 g CO_2, 0,0897 g H_2O.
0,1529 g Substanz: 0,4802 g CO_2, 0,0934 g H_2O.

$C_{30}H_{28}O_2$.	Berechnet:	C 85,66%	H 6,71%
	Gefunden:	C 85,19%	H 6,88%
	„	C 85,41%	H 6,44%
	„	C 85,65%	H 6,83%

Anhydrid des Dioxydiphenyldihydroretens: $C_{30}H_{26}O$.

5 g Dioxydiphenyldihydroreten werden am besten sechs Stunden lang mit 80 g Acetylchlorid[1]) unter Rückfluß erhitzt. Die Flüssigkeit wird in Wasser gegossen, die sich abscheidenden spröden Massen werden abgesaugt, gewaschen, getrocknet und aus Alkohol und Aceton umkrystallisiert. Es resultieren weiße, nadelige, häufig sternförmig gruppierte Krystalle, die bei 143 bis 144° schmelzen.

0,1670 g Substanz: 0,5485 g CO_2, 0,0987 g H_2O.
0,1879 g Substanz: 0,6149 g CO_2, 0,1109 g H_2O.

$C_{30}H_{26}O$.	Berechnet:	C 89,51%	H 6,51%
	Gefunden:	C 89,58%	H 6,61%
	„	C 89,25%	H 6,60%

Die Wasserabspaltung aus dem Dioxydiphenyldihydroreten wurde auch folgendermaßen erreicht:

I. Durch Erhitzen von 2 g Dioxydiphenyldihydroreten mit 25 ccm verdünnter Schwefelsäure und 25 ccm

[1]) Acrée, Americ. Chem. Journ. 33, 180—195; C. 05, I, 879.

konzentrierter Salzsäure im Einschlußrohr[1]) auf 200° bis 220°.

II. Durch Erhitzen der Eisessiglösung des Stoffes mit 25% iger Salzsäure am Rückflußkühler.

III. Durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure (spezifisches Gewicht 1,70).

IV. Durch Einleiten von Salzsäuregas in die kalte ätherische Lösung.

V. Durch Erhitzen mit Anilinchlorhydrat[2]) in Eisessiglösung.

Die Identität der erhaltenen Stoffe wurde durch den Schmelzpunkt der erhaltenen Produkte und ihrer Gemische sowie durch die Analyse festgestellt.

Durch Einwirkung von alkoholischer Kalilauge[3]) auf dieses Anhydrid des Dioxydiphenyldihydroretens im Einschlußrohr wurde ein Stoff erhalten, der sich wie eine Säure verhält, aber nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Beim Schütteln seiner ätherischen Lösung mit Kupferoxydammoniak wird die Aetherschicht blau und liefert beim Einengen intensiv blaue nadelige Krystalle vom Schmelzpunkt 142°, die bei längerem Erwärmen auf 125—140° Ammoniak abgeben und dunkelgrün werden. Ihr Kupfergehalt entspricht dann einem Salz der nach Acrée zu erwartenden Säure $C_{30}H_{28}O_2$, also $(C_{30}H_{27}O_2)_2Cu$.

0,0777 g Substanz: 0,0071 g CuO.

$(C_{30}H_{27}O_2)_2Cu$. Berechnet: Cu 7,05%
Gefunden: Cu 7,30%

Diphenylreten: $C_{30}H_{26}$.

10 g Dioxydiphenyldihydroreten wurden portionsweise in schwer schmelzbaren Röhren mit der 40 fachen Menge reinen Zinkstaubs vorsichtig erhitzt[4]). Es destillierte ein gelbes Oel heraus, das an dem vorderen Teil des Rohres erstarrte, ohne zu krystallisieren. Diese Masse wurde mit Aether extrahiert, die ätherische Lösung eingeengt und die sich dabei ausscheidenden Krystalle mehrmals aus Alkohol und Aceton umkrystallisiert. Die resultierenden Krystalle bestehen aus feinen, glänzenden weißen Nadeln, die bei 200° schmelzen. Im Gegensatz zum Ausgangsmaterial läßt kon-

---

[1]) Werner und Grob, Ber. 37, 2903.

[2]) Ber. 37, 73.

[3]) Acrée, Americ. Chem. Journ. 33, 180—195; C. 05, I, 878.

[4]) Werner und Grob, Ber. 37, 2887.

zentrierte Schwefelsäure den Stoff völlig unverändert. Das Diphenylreten ist nicht löslich in Wasser; es löst sich in Alkohol, Aether und Aceton. Die Ausbeute war sehr gering.

0,1473 g Substanz: 0,5020 g CO_2, 0,0924 g H_2O.
$C_{30}H_{26}$. Berechnet: C 93,22% H 6,78%
Gefunden: C 92,95% H 7,02%

In gleicher Weise konnte auch aus dem Anhydrid des Dioxydiphenyldihydroretens das Diphenylreten erhalten werden.

Diphenylhexahydroreten: $C_{30}H_{32}$.

1 g Dioxydiphenyldihydroreten wurde mit 5 ccm Jodwasserstoffsäure (spezifisches Gewicht 1,95) und mit 0,5 g rotem Phosphor zwei Stunden lang auf 200—260° erhitzt. Der harzartige Rohrinhalt wurde beim Waschen mit Kalilauge und Wasser wachsartig. Man erhält nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol unscheinbare weiße Krystalle, die bei 82° schmelzen, jedoch erst bei 118° einen klaren Schmelzfluß geben; mit konzentrierter Schwefelsäure färbt sich der Stoff nicht.

0,1533 g Substanz: 0,5152 g CO_2, 0,1141 g H_2O.
0,1421 g Substanz: 0,4788 g CO_2, 0,1014 g H_2O.
$C_{30}H_{32}$. Berechnet: C 91,78% H 8,22%
Gefunden: C 91,66% H 8,33%
„ C 91,89% H 7,98%

Durch mehrtägiges Erhitzen von Dioxydiphenyldihydroreten mit Jodwasserstoffsäure 1,97 und rotem Phosphor im Bombenrohr auf 260—300° wurde das schon von Liebermann und Spiegel[1]) beschriebene Retendodekahydrür erhalten.

Halogenierung von Dioxydiphenyldihydroreten.

Bromierung: 5 g Dioxydiphenyldihydroreten wurden mit 5 g Brom gelöst in 50 g Schwefelkohlenstoff unter Verschluß einige Zeit stehen gelassen. Das durch Eindampfen und Umlösen aus Alkohol und Aceton erhaltene gelblich-weiße, sandige Pulver schmolz bei 130—140°. Der Zinkstaubdestillation unterworfen lieferte es Diphenylreten.

0,1941 g Substanz: 0,3648 g CO_2, 0,0601 g H_2O.
0,2558 g Substanz: 0,2494 g AgBr.
0,1860 g Substanz: 0,3517 g CO_2, 0,0566 g H_2O.
0,1490 g Substanz: 0,1435 g AgBr.
Gefunden: C 51,26% H 3,46% Br 41,49%
„ C 51,57% H 3,40% Br 40,99%

[1]) Ber. 22, 780

Diese Analysen ergaben also im Mittel 51,41% C, 3,43% H und 41,24% Br. Mit diesen Zahlen gelang es aber nicht zu irgend einer brauchbaren Formel zu kommen. Bei Anwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel wurde ein etwas geringerer Bromgehalt gefunden.

Chlorierung: 2 g Dioxydiphenyldihydroreten wurden in 30 g Tetrachlorkohlenstoff gelöst und im Sonnenlicht längere Zeit Chlorgas eingeleitet. Es resultierte eine gelbliche Flüssigkeit, deren Verdampfungsrückstand nach dem Umlösen aus Aceton und Methylalkohol ein gelblich-weißes, amorphes Pulver ergab.

0,1356 g Substanz: 0,2588 g CO_2, 0,0417 g H_2O.
0,1662 g Substanz: 0,2660 g AgCl.
0,1415 g Substanz: 0,2695 g CO_2, 0,0445 g H_2O.

Gefunden:	C 52,05%	H 3,44%	Cl 39,57%
„	C 51,94%	H 3,52%	

Das ist im Mittel 51,99% C, 3,48% H, 39,57% Cl.

Dioxydi-p-tolyldihydroreten: $C_{32}H_{32}O_2$.

10 g Retenchinon (1 Mol.) wurden unter Eiskühlung portionsweise eingetragen in eine ätherische Lösung von p-Tolylmagnesiumbromid, die aus 32,39 g p-Bromtoluol (5 Mol.), 3,69 g Magnesium (4 Mol.) und 60 g absolutem Aether hergestellt war. Nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde mit eiskalter, verdünnter Schwefelsäure zersetzt, der Aether abgehoben, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der gelbrote, aromatisch riechende Rückstand erstarrte allmählich krystallinisch und ergab nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol und Aceton glänzende, weiße, tafelige Kryställchen vom Schmelzpunkt 203°. Die Löslichkeitsverhältnisse dieses Stoffes sind nahezu die gleichen wie beim Dioxydiphenyldihydroreten. Ebenso tritt die Rotfärbung mit konzentrierter Schwefelsäure auf, die mit Wasser wieder verschwindet.

0,1121 g Substanz: 0,3514 g CO_2, 0,0740 g H_2O.
0,1528 g Substanz: 0,4809 g CO_2, 0,1010 g H_2O.
0,1408 g Substanz: 0,4442 g CO_2, 0,0934 g H_2O.

$C_{32}H_{32}O_2$.	Berechnet:	C 85,67%	H 7,19%
	Gefunden:	C 85,49%	H 7,38%
	„	C 85,83%	H 7,39%
	„	C 86,04%	H 7,42%

Anhydrid des Dioxydi-p-tolyldihydroretens: $C_{32}H_{30}O$.

1 g Dioxydi-p-tolyldihydroreten wurde mit 20 g Acetylchlorid[1]) fünf Stunden lang am Rückflußkühler erhitzt. Die

[1]) Acrée, Americ. Chem. Journ. 33, 180—195; C. 05, I, 878.

schwach gelbliche Lösung wurde nach dem Erkalten in Wasser gegossen und die sich ausscheidende schneeweiße Masse abgesaugt, gewaschen, getrocknet und zweimal aus Alkohol und Aceton umkrystallisiert. Es bildeten sich scharfbegrenzte Täfelchen, die völlig farblos und durchsichtig sind und bei 152° bis 154° schmelzen. Die Substanz ist löslich in Aceton, Aether, Eisessig, heißem Alkohol. Konzentrierte Schwefelsäure löst die Substanz mit roter Farbe, Wasser ruft in dieser Lösung eine Fällung hervor.

0,1395 g Substanz: 0,4543 g CO_2, 0,0868 g H_2O.

$C_{32}H_{30}O$.	Berechnet:	C 89,25%	H 7,03%
	Gefunden:	C 88,82%	H 6,96%

In gleicher Weise wie beim Dioxydiphenyldihydroreten wurde aus dem Dioxydi-p-tolyldihydroreten ein bromiertes und ein chloriertes Produkt erhalten. Beide Produkte stellen gelblich-weiße, einheitlich aussehende Pulver dar. Ihr Schmelzpunkt ist sehr unscharf und liegt zwischen 120 und 180°.

Bromprodukt: 0,1677 g Substanz: 0,2825 g CO_2, 0,0444 g H_2O.
Gefunden: C 45,94% H 2,96%

Chlorprodukt: 0,1763 g Substanz: 0,2737 g CO_2, 0,0459 g H_2O.
0,1467 g Substanz: 0,2834 g AgCl.
0,1438 g Substanz: 0,2259 g CO_2, 0,0362 g H_2O.

Gefunden:	C 42,34%	H 2,91%	Cl 47,76%
"	C 42,84%	H 2,82%	

Die Analysenergebnisse gestatteten eine einleuchtende Formulierung nicht.

Dioxydibenzyldihydroreten: $C_{32}H_{32}O_2$.

Die erforderliche Lösung von Benzylmagnesiumchlorid wurde aus 23,9 g Benzylchlorid (5 Mol.) in 50 g Aether und 3,69 g Magnesium (4 Mol.) bereitet. Hierzu wurden unter Eiskühlung 10 g Retenchinon (1 Mol.), die in 40 g Aether suspendiert waren, gegeben. Nach Beendigung der anfangs heftigen Reaktion wurde eine Stunde am Rückflußkühler erwärmt; hierauf mit Schwefelsäure zersetzt, der Aether abgehoben, getrocknet und verdunstet. Die entstehenden, noch gelblichen Krystalle wurden abgesaugt und mit Aether gewaschen. Nach mehrmaligem Umlösen aus Acetonalkohol krystallisierte das entstandene Dioxydibenzyldihydroreten in stark glänzenden Nädelchen, die bisweilen sternförmig gruppiert waren und bei 200—201° schmolzen. Sie sind löslich in heißem Alkohol, Aether, Eisessig, Benzol, Aceton. Konzentrierte Schwefelsäure löst den Stoff mit roter Farbe. In den Mutterlaugen konnte Dibenzyl nachgewiesen werden.

0,1847 g Substanz: 0,5810 g CO_2, 0,1197 g H_2O.
0,2291 g Substanz: 0,7182 g CO_2, 0,1472 g H_2O.

$C_{32}H_{32}O_2$.	Berechnet:	C 85,67%	H 7,19%
	Gefunden:	C 85,79%	H 7,25%
	„	C 85,50%	H 7,19%

Dioxydinaphthyldihydroreten: $C_{38}H_{32}O_2$.

Aus 39,2 g (5 Mol.) α-Bromnaphthalin, gelöst in 80 g Aether, und 3,69 g Magnesium (4 Mol.) wird die Lösung von Naphthylmagnesiumbromid bereitet und hierzu unter Kühlung 10 g Retenchinon (1 Mol,), suspendiert in 40 g Aether, hinzugefügt. Während des allmählichen Eintragens mußte bisweilen die Kühlung unterbrochen werden, da die ganze Flüssigkeit krystallinisch erstarrte. Nach einstündigem Erwärmen am Rückflußkühler wurde mit Schwefelsäure zersetzt und die weinrote Aetherschicht abgehoben, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Zur Entfernung von Naphthalin wurde der Rückstand der Wasserdampfdestillation unterworfen. Es blieb dann eine dunkelrote, zähe Masse übrig, die durch keines der üblichen Mittel zur Krystallisation zu bringen war. Als diese Masse nach zweimonatigem Stehen in warmem Toluol gelöst und im Vakuum eingedunstet wurde, bildeten sich reichlich Krystallkrusten, die aus Toluol umgelöst wurden. Das Dioxydinaphthyldihydroreten löst sich in Alkohol, Aceton, Benzol, Toluol, Aether und Eisessig. Konzentrierte Schwefelsäure färbt es undeutlich bräunlich. Der Schmelzpunkt liegt bei 217—218°.

0,1320 g Substanz: 0,4231 g CO_2, 0,0719 g H_2O.
0,1302 g Substanz: 0,4181 g CO_2, 0,0745 g H_2O.

$C_{38}H_{32}O_2$.	Berechnet:	C 87,65%	H 6,20%
	Gefunden:	C 87,42%	H 6,09%
	„	C 87,58%	H 6,40%

Anhydrid des Dioxydinaphthyldihydroretens: $C_{38}H_{30}O$.

1 g Dioxydinaphthyldihydroreten wurde in 40 ccm Eisessig gelöst, mit 10 ccm Salzsäure (25%ig) versetzt und sechs Stunden lang unter Rückfluß erwärmt. Beim Erkalten der Lösung schieden sich Krystalle ab, die abgesaugt und aus Alkohol und Aceton umkrystallisiert wurden. Die erhaltenen, glänzenden, weißen Kryställchen lösen sich in heißem Alkohol, Aether, Aceton, Benzol, Eisessig und Ligroin. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 188°. Mit konzentrierter Schwefelsäure geben sie keine Färbung.

0,1664 g Substanz: 0,5548 g CO_2, 0,0929 g H_2O.

$C_{38}H_{30}O$.	Berechnet:	C 90,79%	H 6,02%
	Gefunden:	C 90,93%	H 6,25%

Dioxydimethyldihydroreten: $C_{20}H_{24}O_2$.

In eine Lösung von Methylmagnesiumjodid, die aus 26,9 g (5 Mol.) Methyljodid, gelöst in 60 g Aether und 3,69 g Magnesium (4 Mol.) bereitet worden war, wurde eine Suspension von 10 g Retenchinon (1 Mol.) in 40 g Aether nach und nach eingetropft. Nach beendeter Reaktion erhitzten wir eine Stunde lang, zersetzten dann mit Eis und Schwefelsäure, wobei vorübergehende Grünfärbung auftrat. Die Aetherlösung wurde abgehoben, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand bestand in einer zähen, dunkelroten Masse, die allmählich hart und glasartig wurde, jedoch mit den üblichen Mitteln nicht zur Krystallisation zu bringen war. Als nun aber die Masse mit ätherischer Salzsäure behandelt wurde, trat an den Rändern sofort eine Krystallbildung ein, die allmählich die ganze Masse durchsetzte. Die ätherische Salzsäure wurde im Vakuum entfernt und die bröckelige, durch braune Substanzen stark verunreinigte Masse mehrfach mit Alkohol und Aether gewaschen, wobei der größere Teil wieder in Lösung ging. Durch mehrfaches Umkrystallisieren der grauweißen Krystalle wurden geringe Mengen kleiner, weißer Krystalle vom Schmelzpunkt 166—167° erhalten. Sie lösen sich leicht in Alkohol, Aether, Eisessig, Aceton, Benzol und Ligroin. Konzentrierte Schwefelsäure löst sie mit braunvioletter Farbe.

0,1201 g Substanz: 0,3572 g CO_2, 0,0806 g H_2O.
0,0958 g Substanz: 0,2842 g CO_2, 0,0672 g H_2O.

$C_{20}H_{24}O_2$.	Berechnet:	C 81,03%	H 8,16%
	Gefunden:	C 81,11%	H 7,51%
	„	C 80,90%	H 7,85%

Chlorierung von Reten.

10 g Reten wurden in 50 g Tetrachlorkohlenstoff gelöst und im Sonnenlicht so lange trockenes Chlorgas in die Lösung eingeleitet, als noch eine Gewichtszunahme festzustellen war. Der Lösung war etwas Jod als Ueberträger hinzugefügt worden. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels blieb eine klebrige, farblose Masse zurück, die allmählich glasartig wurde. Diese wurde in heißem Alkohol aufgenommen und aus dieser Lösung mit Wasser ausgefällt, abgesaugt und mit Kalilauge und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen stellte die Substanz ein rein weißes amorphes Pulver dar, das sich in Methylalkohol, Schwefelkohlenstoff, Aceton, Benzol, Ligroin, Aether und Eisessig löste. Der Schmelzpunkt ist unscharf und liegt bei 98—100°.

0,2712 g Substanz: 0,6403 g AgCl.
0,1785 g Substanz: 0,4200 g AgCl.
0,2174 g Substanz: 0,5154 g AgCl.

	1.	2.	3.
Gefunden Cl	58,37	58,18	58,61%

Diese Resultate entsprechen am besten folgender Formel: $C_{18}H_{14}Cl_9$ (Cl = 58,1%). Das Retennonochlorid erwies sich als äußerst widerstandsfähig gegen chemische Eingriffe. Es wurde von Chromsäure in Eisessig, sowie von Eisessig und rauchender Salpetersäure nicht angegriffen. Ebenso resultatlos verliefen Dehalogenierungsversuche.

Pharmakologisches Institut in Kiel.

Ueber die Simarubarinde.

Von Professor Dr. Falck.

Mit Tafel.

Im Handbuch der Arzneimittellehre teilt F. L. Strumpf[1]) mit, daß die in Cayenne gegen Ruhr gebrauchte Simarubarinde 1713 in Paris eingeführt wurde. Schon 1748 wurde die Droge in den Codex Parisiensis und später in die Pharmakopöen anderer Länder aufgenommen. Nach der Pharmacopoea universalis[2]) war die Ruhrrinde damals in allen europäischen Staaten, mit Ausnahme von Oesterreich, offizinell; erst die fünfte Ausgabe der Pharmacopoea Austriaca führte sie 1855 in den Arzneischatz ein.

Auch in den Lehrbüchern der Pharmakognosie wurde damals Cortex Simarubae genauer besprochen.

Obwohl in den heißen Ländern die Simaruba als wertvolle Arznei geachtet war, so wurde sie in Europa sehr wenig gebraucht und bei Neubearbeitung der Pharmakopöen nicht wieder aufgenommen. So fehlt sie in der in deutscher[3]) Sprache geschriebenen Pharmakopöe für das Königreich Bayern (München 1856), sowie in der Pharm. Hassiae electoralis (ed. II. Cassellis 1860). Obwohl

---

[1]) Bd. 1, S. 234, 1848.

[2]) Vierte Ausgabe. Weimar. 1846. Bd. 2, S. 712.

[3]) In deutscher Sprache erschien auch die Pharmakopöe für das Königreich Württemberg (1847), sowie für das Königreich Hannover (1861).

1871 noch sieben deutsche Pharmakopöen die Simaruba als offizinell führten, so wurde sie 1872 in die Pharm. Germanica nicht aufgenommen. Aehnlich entschied man in anderen Ländern; so kam es, daß Cortex Simarubae 1886[1]) nur noch in der Pharm. Belgica (1885), Gallica (1884), Graeca (1868), Hispanica (1884), Neerlandica (1871) und Portugueza (1876) aufgeführt wurde. Inzwischen ist die Droge, nach den Neuausgaben der Pharmakopöen, gefallen in Belgien (1906), Frankreich (1908) und Spanien (1905), während sie in Holland (1905), mit Rücksicht auf den Gebrauch der Rinde in den Kolonien, offizinell blieb.

Wie oben erwähnt ist, wurde die Simaruba 1872 in die Pharm. Germanica nicht aufgenommen. Dementsprechend ist die Rinde in den pharmakognostischen Werken von Flückiger, Gilg (1905), Karsten, Marmé, Meyer, Möller u. a. nicht berücksichtigt. Dies wird sich ändern — wie schon die neue Ausgabe von Gilg's Lehrbuch erkennen läßt — nachdem Cortex Simarubae 1907 in die vierte Ausgabe der Pharm. Helvetica und kürzlich in das Deutsche Arzneibuch aufgenommen ist.

In den drei mir vorliegenden Pharmakopöen ist die Droge verschieden genau besprochen. Während in der Pharmacopoea Nederlandica (1905) nur die äußere Beschaffenheit der Droge angegeben wird, findet man in der Pharm. Helvetica (1907) noch einiges von dem erwähnt, was am Schnitt der Rinde mit Lupe und Mikroskop gesehen werden kann. Noch genauer ist die Simaruba in dem Deutschen Arzneibuch also beschrieben.

Cortex Simarubae. — Simarubarinde.

Die getrocknete Rinde älterer, dicker Wurzeln von Simaruba amara Aublet.

Simarubarinde stellt verschieden lange und breite, bis 8 mm dicke, flache, schwach gerollte oder rinnenförmige, von der Korkschicht befreite Stücke dar. Die Rinde ist nach der Außenseite bräunlichgelb, rauh, auf der Innenseite etwas dunkler, längsstreifig, glatt oder langfaserig; sie ist ziemlich leicht, weich, sehr zähe und zerfasert leicht. Simarubarinde schmeckt bitter.

Mikroskopische Untersuchung. Das Parenchym der Rinde ist stärkefrei. Die nach außen hin sich verbreiternden Markstrahlen verlaufen unregelmäßig und sind oft stark gebogen. Die Rindenstränge enthalten meist zu Strängen oder Gruppen vereinigte, mitunter auch vereinzelte, oft unregelmäßig gestaltete Steinzellen, die teilweise bis

[1]) Nach Hirsch, Universal-Pharmakopöe. Leipzig. 1887. Bd. 1; S. 398.

zum Verschwinden des Lumens verdickt sind, sowie zahlreiche Sklerenchymfaserbündel, die zu undeutlich tangentialen Binden angeordnet sind. Die Sklerenchymfasern sind langgestreckt, dünnwandig und weitlumig; ihre Wände erscheinen auf Querschnitten wellig verbogen.

Im D. A.-B. V ist das mikroskopische Verhalten der pflanzlichen Drogen, sowohl der Schnitte, als auch der Pulver, verschieden genau angegeben. Man wird zugeben können, daß das Deutsche Arzneibuch kein Hand- oder Lehrbuch der Drogenkunde sein soll, und daß die Beschreibung der Drogen verschieden genau sein darf. Leider ist aber nicht zu erkennen, weshalb die mikroskopischen Verhältnisse bei der einen Droge ungemein genau angegeben werden, während bei anderen Drogen wesentliches vermißt wird.

Die neu in das Deutsche Arzneibuch aufgenommene Simaruba wird hauptsächlich als Fluidextrakt benutzt werden. Stellt der Apotheker das Extrakt dar, dann wird er auch das aus der Fabrik erhaltene grobe Pulver mikroskopisch untersuchen und es beurteilen nach den im Deutschen Arzneibuch enthaltenen Angaben über die mikroskopische Untersuchung der Droge, da leider die Prüfung des Pulvers fehlt. Findet der Apotheker in ihm Krystalle in geringer oder sogar in großer Zahl, dann wird er das Pulver — da in dem Deutschen Arzneibuch der Krystallgehalt der Rinde nicht erwähnt ist — der Fabrik zur Verfügung stellen, dort aber wird infolge der Beanstandung Droge und Pulver genau untersucht und die lange Zeit bekannte Tatsache wieder festgestellt werden, daß die Simaruba Krystalle enthält.

In der Tat hat O. Berg[1]) schon 1851 den Krystallgehalt der Droge festgestellt; er schließt seine Angaben über das mikroskopische Verhalten der Rinde mit den Worten: „In den Parenchymzellen des Bastes liegen große polyedrische Krystalle in regelmäßigen Längsreihen.“ Erst 1857[2]) gibt Berg an, daß die Baströhren „geschlängelte Wände“ haben. In den folgenden Auflagen[3]) wird übereinstimmend die Ruhrrinde also beschrieben:

Die Außenrinde besteht aus mehreren Reihen von Peridermzellen. Die dünne Mittelrinde ist ein schlaffes Parenchym, in dem sich isolierte, größere, mit einem braunen Harz erfüllte Zellen und

---

[1]) Pharmakognosie. Berlin. 1852. S. 134.

[2]) Pharmazeutische Warenkunde. 1. Teil. Pharmakognosie des Pflanzenreichs. 2. Aufl. Berlin 1857. S. 145.

[3]) Titel wie vorher[2]). 3. Aufl. Berlin 1863. S. 189. — Pharmakognosie des Pflanzen- und Tierreichs. 4. Aufl., bearbeitet von A. Garcke. Berlin 1869. S. 185.

Stränge von zitronengelben Steinzellen finden. Der unregelmäßig in die Mittelrinde eindringende Bast wird aus wechselnden Lagen von Bastbündeln und sekundärem Rindenparenchym gebildet, die von sehr breiten Markstrahlen durchschnitten sind. Die Bastbündel bestehen aus dünnwandigen, mit weitem Lumen und geschlängelten Wänden versehenen Bastzellen und enthalten Stränge sehr weiter, zitronengelber Steinzellen. Sie sind tangential durchschnitten von Reihen langgestreckter poröser Zellen, welche polyedrische Krystalle enthalten, so daß die Bastbündel auf beiden Flächen von Längsreihen immer einen Krystall enthaltender Zellen begleitet sind[1]). Die Markstrahlen stellen ein schlaffes Parenchym dar, dessen rundliche Zellen ebenfalls porös sind.

Noch genauer schildert Berg in seinem Atlas[2]) die Simaruba und führt auf Tafel 38 Abbildungen vor. Auf Berg hinweisend, führt Henkel[3]) unter Histologie die „Krystallzellen" auf.

Demgegenüber erwähnt A. Wigand[4]), der noch 1874 die Simaruba berücksichtigt und das Lupenbild des Querschnittes vorführt, die Krystalle nicht.

Die Pharmakopöen[5]) forderten früher verschiedene Sorten der Simaruba:

1. Cortex Simarubae Gujanensis, auf Simaruba amara Aublet (= S. officinalis DC., S. guyanensis Richard) zurückgeführt und in Belgien (1885), Griechenland (1868) und Spanien (1884) offizinell.

2. Cortex Simarubae Jamaicensis, von Simaruba officinalis Macfadyen (= S. medicinalis Endlicher, S. amara Hayne) stammend und nach der französischen Pharmakopöe (1884) offizinell. Beide Sorten wurden in der Pharm. Borussica (1846) und Pharm. Neerlandica (1871) aufgeführt.

Alle Pharmakopöen forderten die Wurzelrinde der genannten Pflanzen, neben der in den Apotheken Belgiens auch noch die Stammrinde der Simaruba amara Aublet vorrätig war. Dementsprechend waren früher drei Sorten der Simaruba im Handel und Gebrauch. Ist dies vielleicht der Grund dafür, daß Berg in der Simaruba Krystalle fand, während

---

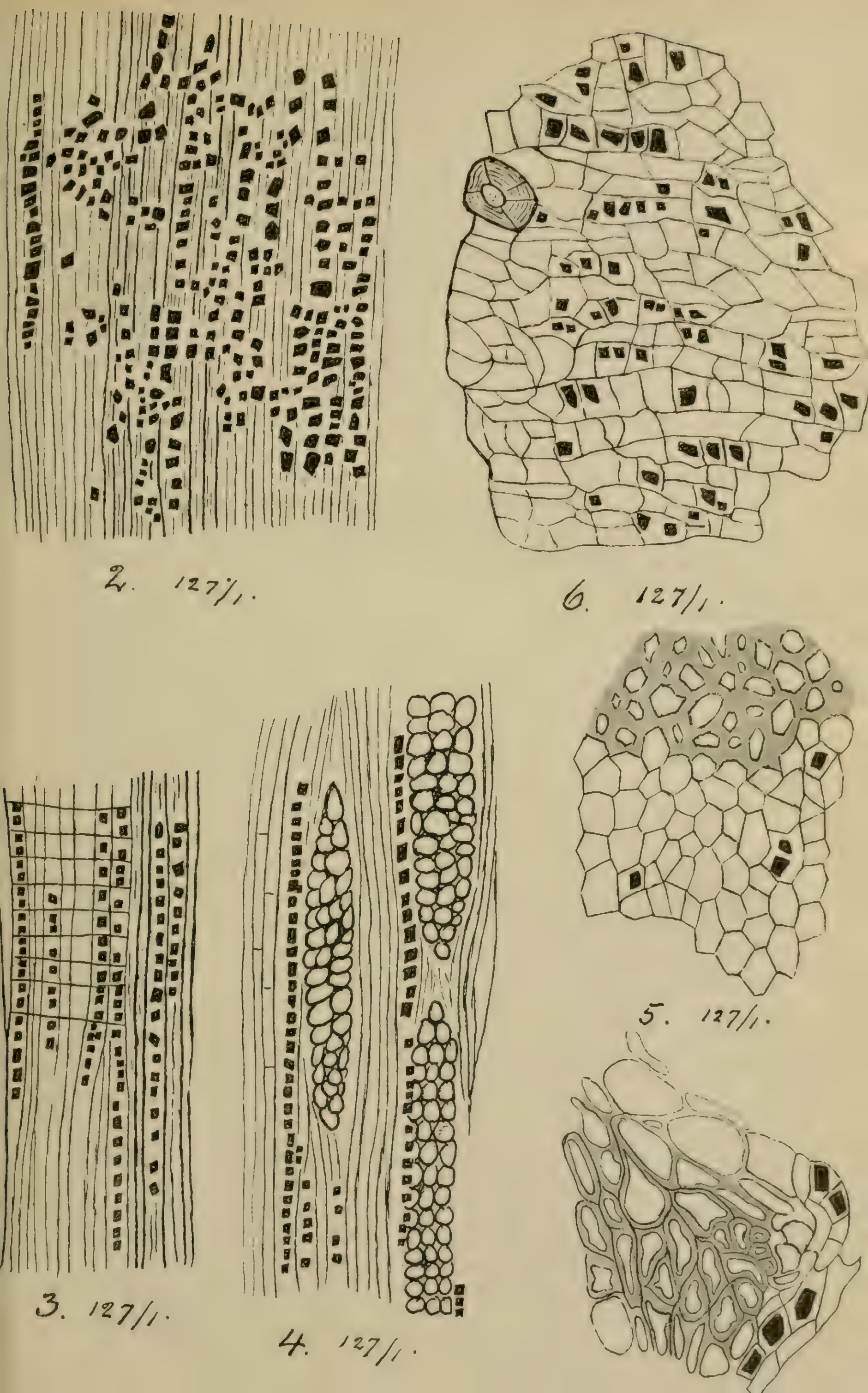
[1]) Die hier gesperrt gedruckten Worte fehlen in der 2. Auflage.

[2]) Anatomischer Atlas zur pharmazeutischen Warenkunde, Berlin 1865. S. 75.

[3]) Handbuch der Pharmakognosie. Tübingen 1867. S. 178.

[4]) Lehrbuch der Pharmakognosie. 2. Aufl. S. 152.

[5]) Siehe Hirsch a. a. O.


2. 127/1.
6. 127/1.
5. 127/1.
3. 127/1.
4. 127/1.

Wigand und jetzt das Deutsche Arzneibuch diese nicht erwähnen?

Diese Frage kann nur dann beantwortet werden, wenn man botanisch bestimmte Rinden untersuchen kann. Da ich nicht hoffen konnte, solche zu erhalten, so erschien es mir praktisch wichtiger zu sein, festzustellen, wie die jetzt im deutschen Handel befindliche Simaruba beschaffen ist.

In den neuen Verzeichnissen der Drogenhandlungen wird die Simaruba aufgeführt als Cortex Simarubae mit den Zusätzen: verus oder Ph. G. V. oder D. A.-B. V. Sechs deutsche Drogen-Großhandlungen lieferten mir solche Rinden, während als siebente Sorte eine schon länger in der Sammlung aufbewahrte Droge diente.

Eine dieser Proben (No. 5) ist nicht einheitlich und enthält eine 23 cm lange, geschlossene Röhre; diese Rinde ist nur 0,5 mm dick und enthält, besonders in den Zellen der Markstrahlen, viele 7—10 μ große Stärkekörner.

Eine andere Sorte (No. 3) fällt auf durch viele schwärzlich gefärbte Stellen: das Gewebe ist von blauschwarzen Pilzfäden durchsetzt, ähnlich wie man sie in Lignum Quassiae finden kann, und enthält ebenfalls Stärke.

Die anderen Rinden waren stärkefrei.

Die offizinelle Simaruba soll von der Korkschicht befreit sein; dieser Bestimmung entsprechen nur vier Sorten (No. 1—4), während die Stücke der drei anderen Sorten noch mehr oder weniger von Kork bedeckt sind.

Die Querschnitte aller Rinden entsprechen im allgemeinen den Angaben des Deutschen Arzneibuches. Sie lassen, besonders schön, wenn die Schnitte zuerst mit Anilin[1]), dann mit Safranin behandelt werden, Steinzellen und die Bastfasern mit ihren wellig verbogenen Wänden erkennen. In einem guten Schnitt kann man aber noch Einzelkrystalle finden, deren Lage zwischen Markstrahlzellen und Bastfaserbündeln aus Abbildung 1 zu ersehen ist. Berg hat im Querschnitt[2]) der Rinde Krystalle nicht gesehen

[1]) Das allgemein empfohlene Reagens: Anilinhydrochlorat in 30%igem salzsäurehaltigem Weingeist gelöst, ist für Dauerpräparate von oxalathaltigen Drogen nicht geeignet, weil die Krystalle angefressen und schließlich gelöst werden. Zweckmäßiger ist eine Lösung von 2 ccm Anilin. 4 ccm Essigsäure und 194 ccm 50%igem Weingeist.

[2]) Die für den Querschnitt C angegebene Vergrößerung: 65 fach ist nicht richtig (vielleicht 190 fach).

und gezeichnet, vielleicht deshalb, weil sie aus den dünnen Schnitten herausgefallen waren.

In Quer- und Längsschnitten findet man Steinzellen von zum Teil ansehnlicher Größe; deren Länge bestimmte ich in Querschnitten bis zu 290 μ, in Längsschnitten zu 520, 680, ja sogar zu 1120 μ.

Die Innenteile aller Rinden zerfasern sehr leicht (D. A.-B.). An einer möglichst feinen Faser sieht man neben und auf den Bastfasern Krystalle in geringer und größerer Zahl (Abb. 2). Längsschnitte durch die Innenrinde, radiale und tangentiale, lassen die Verteilung dieser Einzelkrystalle noch besser erkennen (siehe Abbildung 3 und 4). Diese Krystallzellen (Berg) sind, wenn auch in wechselnder Zahl, in allen untersuchten Rinden enthalten.

In tangentialen Längsschnitten der äußeren Teile der Rinde sind die Krystalle, entsprechend der unregelmäßigen Anordnung der Markstrahlen, gleichsam auf diesen liegend, unregelmäßig verteilt. In diesen Schnitten sieht man noch größere Zellen, die „mit braunem Harz" (Berg) oder „gelblichen Oeltröpfchen" (Henkel) erfüllt sind.

Die Untersuchung der drei teilweise noch mit Kork bedeckten Rinden (No. 5—7) ergab eine von Berg nicht erwähnte Eigentümlichkeit. Der Kork (siehe Abb. 5) besteht aus rundlichen Zellen, deren ziemlich dicke Wände sehr porös sind; darauf folgen mehrere Schichten dünnwandiger, unregelmäßig gestalteter Peridermzellen, die teilweise Krystalle enthalten (siehe Abb. 5). Diese Einzelkrystalle sind besonders zahlreich in den Peridermschichten, in denen auch noch Steinzellen (siehe Abb. 6) und Sekretzellen vorkommen.

Durch diese Untersuchung ist bewiesen, daß sieben Sorten der im deutschen Handel befindlichen Simaruba das erkennen lassen, was Berg zuerst in seinem Lehrbuch (1851), dann genauer im Atlas (1865) beschrieben und abgebildet hat.

Von den sieben Drogenhandlungen wurden die Proben der Simaruba mit dem Hinweis auf das D. A.-B. V erbeten; man wird deshalb annehmen dürfen, daß die Proben auch als „Pharmakopöe-Ware" geliefert wurden.

Was versteht man unter Pharmakopöe-Ware der Simaruba? Meines Wissens hat sich bisher nur eine Drogenhandlung darüber ausgesprochen und erklärt, daß die Bestimmungen des D. A.-B. V:

> die Rinde „ist ziemlich leicht, weich, sehr zähe und zerfasert leicht"

nur bei der echten Orinocorinde nachzuweisen, und daß nur diese

Handelssorte nach dem D. A.-B. V offizinell sei. Dementsprechend ist anzunehmen, daß die von jener Drogenhandlung erhaltene Probe (No. 1) Orinocorinde ist. Von dieser Rinde wurden durch einfaches Abfasern des innersten Teiles des Gewebes Präparate erhalten, die sehr reich an Krystallen sind (siehe Abb. 2). Die äußeren Teile dieser vom Kork befreiten Rinde waren wohl krystallarm, jedoch nicht krystallfrei.

Eine andere Handlung bezeichnete die eingesandte Rinde als „weiche Orinoco". Diese Sorte (No. 7) enthält nicht nur im inneren, faserigen Teile Krystalle, sondern sie zeichnet sich noch durch Krystallreichtum der Peridermzellen aus.

Die Herkunft der Proben No. 2—6 wurde nicht angegeben; da aber diese Rinden sich mikroskopisch wie No. 1 und No. 7 verhalten, so wird man auf denselben Ursprung schließen dürfen und annehmen können, daß die jetzt im deutschen Handel befindliche Simaruba Krystalle enthält genau so, wie die früher von Berg untersuchte Droge.

Das D. A.-B. V erwähnt bei 42 Drogen die in diesen enthaltenen Krystalle und gibt deren Gestalt an. Warum dies nicht auch bei Cortex Simarubae geschah, ist nicht zu erklären.

Daß die Angaben des D. A.-B. V über die mikroskopische Untersuchung der Simaruba vollkommen genügen, um bei ihrem Gebrauch in Apotheke und Fabrik jeden Irrtum auszuschließen, muß sehr bezweifelt werden. Es ist deshalb für die Bearbeitung einer neuen Ausgabe des Deutschen Arzneibuches zu empfehlen, die Angaben über die Simaruba durch Besprechung der Krystalle zu ergänzen und die mikroskopische Prüfung des Pulvers neu aufzunehmen, weil grobes Pulver der Rinde gefordert wird zur Darstellung des Fluidextraktes.

Kiel, den 20. Oktober 1911.

Ueber das sogenannte Chiclegummi.

Von J. E. Quintus Bosz und N. H. Cohen.

(Eingegangen den 14. XI. 1911.)

Von dem Chemiker Herrn E. Schereschewski aus Königsberg i. Pr. wurde im Jahre 1904 unter Leitung des Herrn Professors Tschirch im pharmazeutischen Laboratorium der Universität Bern eine Dissertation ausgearbeitet, von welcher im Archiv der Pharmazie **243**, 358 (unter No. 71), sowie **243**, 378 (unter No. 72) ein Auszug erschienen ist.

Bezüglich des ersten Teils der genannten Dissertation „Ueber Balata", hat bereits der eine von uns[1]) festgestellt, daß das von Schereschewski beschriebene α-Balalban mit β-Amyrinacetat identisch ist, ferner, daß die Konstanten des β-Balalbans einer Rektifikation bedurften, und endlich, daß als dritte Substanz in der Balata Lupeol vorhanden ist.

Schon bei einer früheren Gelegenheit[2]) wurde darauf hingewiesen, daß die Amyrine und das Lupeol sehr in dem Pflanzenreich verbreitete Stoffe seien, welche darin als Ester der Zimmtsäure und Essigsäure — wie Herr Professor van Romburgh zuerst nachwies — vorhanden sind.

Gemische der genannten Stoffe können bei den Untersuchungen leicht als Mischkrystalle auskrystallisieren, und trotz drei- bis fünfmaliger Umkrystallisation mikroskopisch einheitliche Bilder liefern.

Daß dies auch der Fall war bei der von Herrn Schereschewski ausgeführten Arbeit **„Ueber Balata"**, ist bereits durch die genannte Publikation festgestellt worden, und hat dies auch, wie im nachstehenden nachgewiesen werden wird, im zweiten Teil der genannten Dissertation „Ueber das sogenannte Chiclegummi" eine große Rolle gespielt.

Das Chiclegummi selbst wird aus dem dickflüssigen Safte des *Achras Sapota* gewonnen, welcher, ähnlich dem Zuckerahorn, einen bedeutenden Zuckergehalt besitzt. Die Urheimat dieses Baumes soll Mexiko und Zentral-Amerika sein; er kommt gegenwärtig jedoch auch in den Südstaaten Mexikos vielfach vor, wo

---

[1]) Arch. d. Pharm. **245**, 245; **246**, 510.

[2]) Arch. d. Pharm. **245**, 236.

er meist in kleineren oder größeren Gruppen zusammen wächst. Der Baum erreicht eine Höhe von 12—15 m, einen Durchmesser von 70—95 cm. Ein Baum von dieser Stärke liefert 12—15 kg Chiclegummi jährlich. Dies wird durch Anzapfen des Baumes gewonnen und hat das Anzapfen selbst sehr viel Aehnlichkeit mit dem der Kautschuk liefernden Bäume. Mit einem großen Waldmesser, dort „Machete“ genannt, wird eine Einkerbung in der Form eines V im Baum gemacht. Das Zapfen des Saftes wird, mit Ausnahme der Regenzeit, das ganze Jahr hindurch, und zwar ausschließlich von den Eingeborenen, ausgeführt. Der frisch ausfließende Saft ist milchartig, färbt sich jedoch nach kurzer Zeit an der Luft gelblich und wird zugleich dickflüssig. In diesem Zustand wird der Saft in einen Kessel gebracht und so lange gekocht bis der Saft eine kompakte Masse darstellt. Danach wird es verpackt und hauptsächlich nach Kanada exportiert. Ein guter Chiclero, d. h. Zapfer und Sammler von Chiclegummi, liefert pro Monat 5—6 Quintales à 45 kg, wofür ihm 14—15 Pesos gleich 28—30 Mark bezahlt wird. Der Verkaufspreis für das Quintal schwankt zwischen 50—55 Pesos gleich 100—110 Mark[1]).

Wie gesagt, wird das Gummi hauptsächlich nach Kanada exportiert, wo es künstlich getrocknet wird, ohne daß dadurch Quantität und Qualität Schaden erleiden. Auf diese Weise wird der Chiclekuchen bis auf 50% seines ursprünglichen Gewichts gebracht und das so präparierte Gummi dann nach den Vereinigten Staaten weiter versandt, wo es für den Konsum verarbeitet wird. Der Umweg über Kanada wird nur aus dem Grunde gemacht, weil seit 1897 die Vereinigten Staaten 42 Pfennig Zoll pro Pfund Chiclegummi, feucht oder trocken, erheben, wovon die Folge war, daß der für die Verarbeitung notwendige Trockenprozeß nach Kanada verlegt wurde.

Sperber gibt die nachstehenden Werte an, woraus zu ersehen ist, wie bedeutend der Handel mit Chiclegummi in Nordamerika ist. Im Jahre 1885 wurde in den Vereinigten Staaten 929 959 Engl. Pfund im Werte von 615 608 Mark importiert, während in 1909 der Import auf 5 450 139 Engl. Pfund im Werte von 8 345 870 Mark gestiegen ist. Nach einer Mitteilung des niederländischen Generalkonsuls (Handelsberichte 3, 300) betrug die Ausfuhr von Chicle aus Mexiko in den Jahren 1904/5 bis 1907/8 resp. 1 855 084, 2 181 933, 2 166 052 und 2 295 228 kg im Werte von resp. 1 623 466, 1 696 523, 2 144 724 und 2 251 520 mexik.

[1]) Sperber, Tropenpflanzer 15, 222 (1911.)

Dollars (1 mexik. Dollar = ca. 2 M). Der Export findet insbesondere über Tuxpam und Laguna de Términos statt.

Hiervon werden rund 3 Millionen Stück Kaugummi für den Konsum in New York angefertigt, wovon auch wieder eine Quantität exportiert wird. Diese Verarbeitung des Kaugummi, chewing gum, ist höchst einfach. Der Rohstoff wird ganz klein gemahlen, dann aufgekocht und mit irgend einer mehr oder weniger wohlriechenden und wohlschmeckenden Substanz vermischt, in Formen gepreßt, schließlich getrocknet, etikettiert und verkauft. Obwohl das Chiclegummi keine Nahrungsmittel oder medizinischen Substanzen enthält, und diese Tatsache mehrfach festgestellt worden ist, wird das Chiclegummi doch mit sehr empfehlenden, jedoch im Grunde wertlosen Attesten von Aerzten und Zahnärzten empfohlen. Dr. Allart van Vloten, zurzeit Cleveland (Ohio), war so freundlich, uns ein Paketchen chewing gum mit nachstehender Aufschrift zuzusenden:

„Beeman's pepsin peppermint gum, a delicious remedy for all forms of indigestion, Price 5 cents. Each of the enclosed tablets contains sufficient Beeman's pure pepsin to digest 2000 grains of food quaranted by American Chicle Compagny."

Eigentümlich ist der Zusatz (Verfälschung?) von weichem Paraffin zu dem chewing gum, worauf u. a. einer der Direktoren der Königlichen niederländisch-indischen Petroleum-Gesellschaft in London, Herr Mr. A. J. Cohen Stuart c. J., in seiner Abhandlung über die Petroleumindustrie und Technik[1]) aufmerksam macht. In einigen Tabletten Beeman's pepsin peppermint gum konnte ca. 30% Paraffin vom Schmelzpunkt $\pm$ 46°, sowie die nachstehend mitgeteilte Verbindung Lupeol, nachgewiesen werden.

Da der Konsum von Kaugummi regelmäßig zunimmt, so haben bereits Pflanzer mit der Kultivierung von *Achras Sapota* begonnen, jedoch ist von einer systematischen Kultivierung vorläufig noch nicht die Rede.

Aus dem Chiclegummi sind von Schereschewski einige Stoffe isoliert worden, welchen er die Namen α-Chiclalban mit einem Schmelzpunkt von 219—221°, β-Chiclalban mit einem Schmelzpunkt von 158° und γ-Chiclalban mit einem Schmelzpunkt von 86—87° gab. Schereschewski erhielt diese Stoffe, indem er das Material mit siedendem Alkohol mehrere Stunden lang extrahierte, die erzielte Lösung siedend heiß filtrierte und das Filtrat dann abkühlte. Jedesmal bildeten sich hierbei Krystall-

---

[1]) De Ingenieur 26, 1, 143 (1911).

warzen. Im ganzen wurde 30 mal mit heißem Alkohol extrahiert, wobei Schereschewski aus den ersten 10 Auszügen α-Chiclalban und β-Chiclalban erhielt, während er aus den übrigen Auszügen das γ-Chiclalban mit reinem mikroskopischen Bilde gewann. Von diesen Produkten wurden Analysen ausgeführt. Außerdem erhielt Schereschewski noch ein Chiclafluavil. In dem Chiclegummi selbst konnte Schereschewski nach Behandlung mit alkoholischem Kali keine Säure nachweisen.

Wir vermuteten, daß ähnlich wie in der Balata, auch im Chiclegummi bekannte Phytosterine vorkommen könnten, welche durch Bildung von Mischkrystallen Anlaß zu Irrtümern gegeben hatten, was, wie unten nachgewiesen werden soll, auch in der Tat der Fall war.

Um jeden Unterschied zwischen dem uns zu Diensten stehenden Material und dem von Schereschewski untersuchten Chiclegummi auszuschließen, wurde das Produkt, das wir vom Handels-Ministerium in s'Gravenhage erhielten, genau so behandelt, wie es in genannter Dissertation beschrieben worden ist. Das Gummi wurde zu diesem Zwecke mit siedendem 96% igen Alkohol ausgekocht, dieser Auszug schnell durch einen Warmwassertrichter filtriert und der Rückstand von neuem mit siedendem Alkohol behandelt. Im ganzen wurde diese Manipulation, ebenso wie in Schereschewski's Original-Angaben, 30 mal wiederholt, wobei sich aus den Filtraten vielfach Krystallwarzen bildeten, aus denen es ohne Schwierigkeiten gelang, die von Tschirch und Schereschewski beschriebenen Produkte zu erhalten, und zwar sowohl die α- und β- als auch die γ-Albane. Diese Stoffe schmolzen ebenso, wie es von Tschirch und Schereschewski angegeben wird, jedoch konnte von scharfen Schmelzpunkten nicht die Rede sein. Die mikroskopischen Bilder waren einheitlich, und zwar genau wie sie auch in der Dissertation abgebildet sind. Die so erhaltenen Stoffe wurden nun näher untersucht.

A.

Das α-Chiclalban, Schmelzpunkt 220°, wurde mit etwas α-Amyrinacetat gemischt, die Mischung zeigte einen Schmelzpunkt von 217°, wobei kein Schmelztrajekt beobachtet wurde. Es lag daher die Vermutung nahe, daß das α-Chiclalban fast reines α-Amyrinacetat darstellt.

Das α-Chiclalban wurde alsdann mit alkoholischer Kalilauge verseift, die Masse in Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert: Niederschlag I, Filtrat II. Der Niederschlag I wurde

benzoyliert, und zwar durch Auflösen in wenig Benzol, Hinzufügen von 2 Molekülen Benzoylchlorid und 2 Molekülen Pyridin. Diese Mischung wurde hierauf zirka eine halbe Stunde lang auf dem Wasserbad unter Anwendung eines Luftkühlers erwärmt, danach in eine Schale ausgegossen auch jetzt noch drei Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Masse mit verdünnter Schwefelsäure verrieben, filtriert, mit verdünntem Alkohol einige Male ausgezogen und schließlich wiederholt aus Aceton umkrystallisiert. Auf diese Weise wurde eine Verbindung erhalten, welche bei 193° schmolz. Gemischt mit einem α-Amyrinbenzonatpräparat aus dem Kolonial-Museum in Haarlem, schmolz die Masse ebenso noch bei 193°.

Nachdem das Benzoat verseift und hierauf umkrystallisiert war, wurde eine Verbindung erhalten, welche bei 184° schmolz. Zusammengemischt mit etwas α-Amyrin vom Schmelzpunkt 185°, wurde ein Schmelzpunkt von 185° beobachtet. Das optische Drehungsvermögen des verseiften Produktes wurde bei 15° in Chloroform bestimmt, und zwar in einem 10 cm-Rohr. Aufgelöst wurde in 100 ccm 1,9168 g. Beobachtet $\alpha = + 1{,}60^0$, woraus sich $[\alpha]_D = + 83{,}5^0$ ergibt.

Sodann wurde noch eine Elementaranalyse des verseiften und getrockneten Produktes ausgeführt, und zwar unter Hinzufügung von Bleichromat.

0,2003 g Substanz gaben 0,6175 g CO_2 und 0,2166 g H_2O.

Gefunden:		Berechnet für α-Amyrin $C_{30}H_{50}O$:
C	84,08	84,43%
H	12,09	11,82%

Aus dem Filtrat II konnte mit Silberkarbonat etwas Silberacetat erhalten werden.

0,0946 g Silberacetat gaben 0,0602 g Silber.

Gefunden:		Berechnet für CH_3COOAg:
Ag	63,65	64,65%

Hiernach darf wohl als erwiesen angenommen werden, daß der von Schereschewski als α-Chiclalban beschriebene Stoff aus reinem α-Amyrinacetat besteht.

Das α-Amyrin selbst schmilzt, wie der eine von uns[1]), nachgewiesen hat, bei 186°, und hat ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = + 82{,}6^0$ in Chloroform. Das Acetat dieses Körpers schmilzt

[1]) N. H. Cohen, Ueber Lupeol, Dissertation, Utrecht 1906, S. 52.

bei 224—225° und hat ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = + 75,8^0$ in Chloroform.

Daß Schereschewski durch die Elementaranalyse die Formel $C_{24}H_{40}O$ feststellen konnte, wird wohl darauf zurückzuführen sein, daß nicht mit einer Mischung von Kupferoxyd und Bleichromat, sondern nur mit Kupferoxyd verbrannt wurde. Wir konnten mehrfach konstatieren, daß Phytosterine, welche lediglich mit Kupferoxyd verbrannt wurden, zu niedrige Zahlen gaben, weshalb wir die Verbrennung dieser Körper unter Hinzufügung von Bleichromat empfehlen können.

B.

Auch wir erhielten aus dem Chiclegummi verschiedene (11) Portionen β-Chiclalban. Beobachtet wurde als niedrigste Schmelztemperatur 135°, als höchste 159°. Die Schmelzpunkte aller übrigen Portionen waren zwischen 140 und 157° gefunden worden. Da wir auch aus Milchsäften verschiedener Euphorbiaceen gleichfalls im Anfang derartige weiße, nur mikroskopisch krystallinische Massen erhalten hatten, war es uns aus Erfahrung bekannt, daß wir es hier mit Mischungen zu tun hatten.

Die β-Chiclalbanportionen (7), welche einen Schmelzpunkt von 140—159° aufwiesen, wurden daher zusammen mit alkoholischer Kalilauge verseift, das Produkt in Wasser gegossen und filtriert, wobei erhalten wurde: Niederschlag I und Filtrat II. Der Niederschlag I wurde benzoyliert, wie unter A mitgeteilt ist, und wiederholt umkrystallisiert. Hierbei wurde eine große Fraktion erhalten, welche, für sich umkrystallisiert, schöne Nadeln lieferte vom Schmelzpunkt 266°. Gemischt mit etwas Lupeolbenzoat wurde als Schmelzpunkt 266° konstatiert.

Verbrannt mit einer Mischung von Bleichromat und Kupferoxyd wurde aus 0,2361 g Stoff 0,7250 g CO_2 und 0,2191 g H_2O erhalten.

	Gefunden:	Berechnet für Lupeolbenzonat $C_{31}H_{49}O_2C_7H_5$:
C	83,74	84,07%
H	10,38	10,03%

0,7369 g Stoff, aufgelöst in 25 ccm Chloroform bei 15°, drehten im 10 cm-Rohr die Polarisationsebene $+ 1,82 = [\alpha]_D$ $+ 61,75$. Die spezifische Drehung von Lupeolbenzonat ist $[\alpha]_D + 60,75$.

Das Benzoat wurde hierauf verseift und umkrystallisiert. Auf diese Weise wurde ein Produkt erhalten, welches einen Schmelzpunkt besaß von 213°.

0,6932 g Stoff in 25 ccm Chloroform bei 15° gelöst, polarisierten im 10 cm-Rohr + 0,76° = $[\alpha]_D$ + 28,0°. Für Lupeol wird angegeben $[\alpha]_D$ = + 27,2°.

Dieses Produkt wurde jetzt acetyliert, wobei nach der Umkrystallisierung Nadeln erhalten wurden vom Schmelzpunkt 215°; gemischt mit etwas Lupeolacetat, schmolz die Mischung bei 216°.

Hierdurch ist bewiesen, daß die betreffende Fraktion aus Lupeolester bestand. Eine kleinere Portion, bestehend aus Blättern, schmolz bei 230°; gemischt mit etwas β-Amyrinbenzonat bei 231°. Dieser Teil wurde verseift und hierauf aus Alkohol umkrystallisiert, wobei Nadeln vom Schmelzpunkt 196°, gemischt mit β-Amyrin 195°, erhalten wurden.

0,3645 g des verseiften und umkrystallisierten Produktes wurden in 10 ccm Chloroform im 10 cm-Rohr polarisiert, wobei α = + 3,23° ermittelt wurde oder $[\alpha]_D$ = + 88,6°. Da für β-Amyrin, in Chloroform gelöst, $[\alpha]_D$ = + 88° angegeben wird, und außerdem gemischt mit β-Amyrin keine Erniedrigung des Schmelzpunktes wahrgenommen wurde, kann es als bewiesen angenommen werden, daß die von Schereschewski als β-Chiclalban beschriebene Verbindung aus Lupeol- und β-Amyrin-Estern besteht.

Das Filtrat II wurde eingedampft und mit Schwefelsäure versetzt, wobei viel Kohlensäure entwich. In der neutralisierten Lösung wurde eine leichte Trübung wahrgenommen, Zimmtsäure konnte aber nicht sicher nachgewiesen werden. Später ist jedoch diese Säure in kleiner Menge in der Chicle selbst vorgefunden worden.

Bei der Destillation wurde zwar der Geruch nach Essigsäure wahrgenommen, jedoch wurde darauf nicht näher untersucht. Die zuerst übergehenden Fraktionen waren etwas trübe und wurden kleine Oeltröpfchen darin wahrgenommen, die erhaltene Menge war aber zu klein, um daraus einen Schluß zu ziehen. Diese Oeltröpfchen sind aber später als Capronsäure identifiziert worden. Benzoesäure wurde nicht gefunden.

C.

γ-Chiclalban wurde gleichfalls in den runden, stark lichtbrechenden Kugeln, wie Schereschewski dieselben in seiner Dissertation beschrieb, vom Schmelzpunkt 85—87° erhalten. Dasselbe wurde nicht nur direkt aus dem Chicle erhalten, sondern auch, wenn das Chiclegummi für sich verseift und benzoyliert war, bei der Umkrystallisierung seiner Benzoate. Versuche, das γ-Chicl-

alban für sich zu benzoylieren, resp. zu acetylieren, mißlangen gänzlich, ebenso die Verseifungsversuche. Es lag also in demselben weder ein Alkohol, noch eine Säure vor.

Das γ-Chiclalban wurde wiederholt aus Aether und Alkohol umkrystallisiert, wobei jedoch immer eine kolloidale Substanz erhalten wurde. Es gelang aber schließlich ein Produkt zu erhalten, welches bei 68° schmolz.

Nachstehende Zahlen wurden nach der Verbrennung mit Bleichromat und Kupferoxyd erhalten.

1. 0,1248 g Substanz gaben 0,1548 g H_2O und 0,3850 g CO_2.
2. 0,2078 g Substanz gaben 0,2588 g H_2O und 0,6410 g CO_2.
3. 0,1588 g Substanz gaben 0,1960 g H_2O und 0,4910 g CO_2.

	1.	2.	3.
H	13,88	13,94	13,81%
C	84,15	84,13	84,33%

Berechnet für

	$C_{58}H_{116}O$:	$C_{57}H_{114}O$:	$C_{56}H_{112}O$:
C	83,96	83,94	83,92%
H	14,12	14,10	14,08%

Schereschewski stellte die Formel $C_{15}H_{27}O$ auf gleich C 80,61% und H 12,21%. Auch hieraus ist wieder zu ersehen, welchen großen Einfluß das Verbrennen mit Bleichromat hat. Da das Schmelzpunkt- und Analysenresultat mit dem von Herrn O. Hesse aus den Cocablättern erhaltenen und in Liebig's Annalen **271**, 221 (1892) beschriebenen β-Cerotinon übereinstimmte, war Herr O. Hesse so liebenswürdig, uns auf Anfrage einige Milligramm β-Cerotinon zuzusenden. Zusammengemischt schmolz die Masse bei 66—68°. Der uns von Herrn O. Hesse zugesandte Stoff hatte ein etwas anderes Aussehen als die von uns erhaltene, aus Mikrokrystallen bestehende Substanz. Es kann daher aus dem Vergleich des Schmelzpunktes allein noch nicht geschlossen werden, daß die beiden Verbindungen identisch sind.

Versucht wurde, jedesmal mit 0,3 g Stoff, ein Oxim oder Hydrazon darzustellen. Beides mißlang; das Ausgangsmaterial wurde unverändert zurückgewonnen. Mit Wasserdampf war die Verbindung nicht flüchtig.

Es muß also dahingestellt bleiben, ob das γ-Chiclalban eine einheitliche Substanz oder mit β-Cerotinon identisch ist. Wahrscheinlich ist das γ-Chiclalban eine zum Teil oxydierte, der Paraffinreihe angehörende Substanz. Eine cholesterinartige Substanz liegt jedoch in dem γ-Chiclalban wahrscheinlich nicht vor, denn in Uebereinstimmung hiermit konnte Schereschewski bei

den Liebermann'schen, Hirschsohn'schen, Hesse-Salkowski'schen und Tschirch'schen Reaktionen keine Farbenerscheinung, wie bei den übrigen cholesterinartigen Substanzen beobachten.

D.

Weiter erhielten wir auch sogenanntes Chiclafluavil, und zwar nach der Methode, wie dieselbe in der Dissertation von Schereschewski angegeben ist. Dieses Chiclafluavil wurde direkt benzoyliert. Aus den ersten Auszügen des benzoylierten Produktes wurde etwas von dem unter C beschriebenen γ-Chiclalban erhalten. Weiter resultierte ein Produkt vom Schmelzpunkt 240°. Letzteres wurde mehrmals umkrystallisiert. Hieraus wurde Lupeolbenzoat erhalten, sowie ein Produkt vom Schmelzpunkt 225°, wahrscheinlich, nach dem Schmelzpunkt zu urteilen, eine Mischung von α- und β-Amyrinbenzoat. Auch hiermit ist bewiesen, daß Chiclafluavil keine einheitliche Substanz ist. Es ist uns wahrscheinlich, daß auch das Balafluavil nur aus Mischungen der anderen, in der Balata vorhandenen Substanzen besteht.

E.

Das Chiclegummi, wie es uns zur Verfügung stand, wurde darauf auf Säuregehalt untersucht, wobei das Gummi mit alkoholischer Kalilauge gekocht wurde. Dabei entwich eine, rotes Lackmuspapier blau färbende flüchtige, nach Aminbasen riechende Verbindung, welche in einem U-Rohr mit verdünnter Salzsäure aufgefangen wurde. Eine in feinen Nadeln krystallisierende Verbindung wurde beim Eindampfen der vorgelegten Säure erhalten. Die Menge dieser Verbindung war leider so gering, daß von einer Untersuchung abgesehen werden mußte.

Die verseifte Chiclegummimasse wurde hierauf von dem entstandenen Niederschlag abfiltriert. Zu dem gelbbraunen eingeengten Filtrat wurde Schwefelsäure zugesetzt, wobei sich viel CO_2 entwickelte. Gleichzeitig bildete sich ein wolkiger Niederschlag, der in Aether gelöst, die Lösung filtriert, eingedampft und der Rückstand einige Male aus heißem Wasser umkrystallisiert wurde. Auf diese Weise wurde eine leicht gelb gefärbte Verbindung erhalten, welche $KMnO_4$-Lösung entfärbte, bei 129° schmolz und gemischt mit Zimmtsäure bei 132° schmolz. Wir dürfen daher wohl annehmen, daß hier Zimmtsäure vorlag.

Das Filtrat wurde in kleineren Teilen der Destillation unterworfen; hierbei ging jedesmal der erste Teil trüb über. Allmählich

schieden sich aus diesem Destillat feine Tröpfchen ab, welche sich, nachdem sie an Kalk gebunden, die Kalksalze mit H_2SO_4 angesäuert und nochmals destilliert waren, zu einigen größeren Tropfen vereinigten.

0,2604 g Oel gebrauchten 21,5 ccm $^1/_{10}$ N.-Kalilauge und 0,2730 g gebrauchten 23,1 ccm $^1/_{10}$ N.-Kalilauge zur Neutralisation. Hieraus ergaben sich die Molekulargewichte 121 bez. 118.

Berechnet für: Capronsäure . . . 116, Siedepunkt 205°.
Oenanthylsäure . . 130, Siedepunkt 222°.

Das Oel siedete bei 204° und hatte einen an Capron- oder Buttersäure erinnernden Geruch. Dasselbe wurde weiter mikrochemisch nach der Methode von Professor H. Behrens untersucht und hierdurch als Capronsäure identifiziert.

In der übrigen Säuremischung wurde nach Benzoesäure, Ameisensäure, Buttersäure, Valeriansäure und Oxenanthylsäure gesucht, jedoch ohne Erfolg. Uebrigens wurde, wie schon Prochazko und Endemann[1]) angegeben haben, Oxalsäure gefunden. Herr Schereschewski konnte in dem Chiclegummi außer Oxalsäure keine Säure nachweisen.

In Aceton sind 60% von dem Chiclegummi löslich, so daß 40% einer in Aceton unlöslichen Substanz zurückbleiben. Letztere läßt sich leicht pulverisieren und zeigt auch sonst keine kautschukartigen Eigenschaften. Das Chiclegummi selbst wird beim Kauen weich und zäh, der in Aceton unlösliche Teil desselben wird dagegen nicht weich beim Kauen, sondern fällt zu Pulver auseinander. Das Zäh- und Klebrigwerden des Chiclegummis beim Kauen weist also nicht auf die Anwesenheit von Kautschuk hin.

Rekapitulierend, besteht das α-Chiclalban aus fast reinem α-Amyrinacetat; β-Chiclalban ist ein Gemisch, und zwar von Lupeol und α- und β-Amyrin, gebunden an Capronsäure, Essigsäure und wenig Zimmtsäure, während dahingestellt bleiben muß, ob das γ-Chiclalban mit Cerotinon identisch ist. Desgleichen besteht das Chiclafluavil aus einer Mischung aller Bestandteile des Chiclegummis.

Vom chemischen Standpunkte aus betrachtet, ist die Einteilung von Tschirch in Krystallalbane und Fluavile unrichtig. Zum Beispiel bietet kein einziges von den durch Tschirch und seinen Mitarbeitern aus den Kautschukharzen erhaltenen Fluavilen

---

[1]) Pharm. Journ. 1049 und 1065 (1879).

eine Sicherheit, daß man es mit völlig reinen chemischen Individuen zu tun hat.

Es wäre daher auch wünschenswert, nachdem Professor Tschirch und seine Schule jetzt ihre wichtigen, grundlegenden Arbeiten über Harze beendigt haben, genau zu untersuchen, welche reinen chemischen Individuen die verschiedenen Kautschukharze wirklich enthalten. Dann wird sich wohl auch herausstellen, daß man nicht ebenso viele α-, β-, γ- usw. Krystallalbane und -Fluavile vorfindet, wie man von den Harzen unterscheidet, sondern daß man wahrscheinlich nur einer ziemlich geringen Zahl längst bekannter, cholesterinartiger Körper begegnet. Viele der jetzt in der Literatur für Harzbestandteile vorkommenden Namen könnten dann vielleicht auch gestrichen werden.

Ausgearbeitet im Laboratorium des Kolonial-Museums, Haarlem.

Rotterdam, / Klaten (Java), den 28. Oktober 1911.

Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Breslau.

Von J. Gadamer.

36. Die quantitative Bestimmung des Quecksilbers in Oxyphenylendiquecksilberacetat und Mercurisalicylsäure.

Von stud. pharm. Richard Brieger.

(Eingegangen den 26. XI. 1911.)

Anläßlich der Darstellung von Oxyphenylendiquecksilberacetat beauftragte mich Herr Professor Gadamer zu untersuchen, ob auch in dieser Verbindung das Quecksilber jodometrisch bestimmt werden kann, wie bei der Mercurisalicylsäure des Deutschen Arzneibuches. Als Reaktionsgleichung kam in Frage $C_6H_3OH(HgOOCCH_3)_2 + 4\,J = Hg(OOCCH_3)_2 + HgJ_2 + C_6H_3OHJ_2$. Da es sich hier um eine in Essigsäure lösliche Verbindung handelte, so löste ich 0,3 g in heißer 30% iger Essigsäure auf. Nach dem Erkalten setzte ich 25 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung zu und titrierte nach

dreistündigem Stehen. Es wurden jedoch nur 93,7% der angewendeten Menge gefunden. Nach sechsstündigem Stehen ergaben sich 96,4%. Erst nach 24 stündigem Stehen war die Reaktion quantitativ verlaufen. Nach dreitägigem Stehen änderte sich der Jodverbrauch fast nicht mehr[1]).

Tabelle I.

Angewendet g	$^n/_{10}$ Jod ccm	$^n/_{10}$ Thiosulfat ccm	Zeit in Std.	Gefunden g	%
0,3011	25	6,5	3	0,2821	93,7
0,3242	25	4,5	6	0,3126	96,4
0,3572	30	6,57	24	0,3573	100,0
0,3838	30	4,6	72	0,3873	101,0

Bei den zahlreichen Titrationen war es aufgefallen, daß die Reaktion nicht immer in demselben Zeitraum quantitativ verlief. Ich glaubte, den Grund in einer verschiedenen Konzentration der Essigsäure erblicken zu müssen und fand diese Ansicht bestätigt. Eine nur ganz schwach saure Lösung ergab bei der Titration nach einer Stunde 99,2%; eine stärker saure Lösung jedoch nur 80,6 bezw. 81,4%.

Tabelle II.

Angewendet g	$^n/_{10}$ Jod ccm	$^n/_{10}$ Thiosulfat ccm	Gefunden g	%
0,3046	25	5,185	0,3022	99,2
0,2546	25	11,55	0,2546	80,6
0,2092	25	13,83	0,1703	81,4

Im ersten Falle war die essigsaure Lösung mit Kalilauge bis zur schwach sauren Reaktion versetzt worden, im zweiten Falle waren 20 ccm, im dritten 50 ccm 30% ige Essigsäure zugesetzt worden.

Da die im Laboratorium des pharmazeutischen Instituts der Universität Breslau ausgeführten Bestimmungen des Quecksilbers

---

[1]) Diese Methode ist zugleich eine einfache Darstellungsweise für Dijodphenol. Bei allen Titrationen hatte ich die Ausscheidung feiner weißer Krystallnadeln konstatiert. Die Krystalle traten erst nach längerem Stehen auf. Der aus verdünntem Alkohol umkrystallisierte Körper zeigte einen Schmelzpunkt von 72° und ergab bei der Jodbestimmung nach Carius 73,5% Jod, während der aus der Formel berechnete Jodgehalt 73,2% beträgt. Angewendet wurde 0,1264 g Substanz, die durch Wägung im Allihn'schen Rohre festgestellte Menge Jodsilber betrug 0,1718 g, entsprechend 0,0928 g Jod. Es liegt also Dijodphenol (2,4) vor.

in der Mercurisalicylsäure nach der Methode des Deutschen Arzneibuches voneinander abweichende Resultate ergeben hatten, wollte ich nun feststellen, ob bei dieser Reaktion der Essigsäuregehalt ebenfalls eine Rolle spielt. Ich fand dies auch bis zu einem gewissen Grade bestätigt.

Die Versuchsanordnung war folgende: Je 0,3 g wurden in 10 ccm $^{n}/_{1}$ Kalilauge gelöst und mit 2,5 ccm, 5 ccm, 10 ccm und 20 ccm 30% iger Essigsäure angesäuert. 10 ccm $^{n}/_{1}$ Kalilauge entsprechen 2 ccm 30% iger Essigsäure. Da nun das Arzneibuch verlangt, daß die Mercurisalicylsäure in Kalilauge gelöst und mit Essigsäure angesäuert werden soll, so entspricht die mit 2,5 ccm Essigsäure versetzte Lösung am meisten den Versuchsbedingungen des Arzneibuches. Nach drei Stunden titrierte ich, wie im Arzneibuch angegeben ist. Dabei ergab der mit 2,5 ccm Essigsäure angesetzte Versuch (1) 61,8% Quecksilber, während die anderen (2 bis 4) Werte zwischen 55 und 55,7% Quecksilber ergaben. Die genauen Angaben finden sich weiter unten in der Tabelle. Unter Innehaltung genau derselben Versuchsbedingungen wurden bei der Titration nach einer halben Stunde bei dem mit 2,5 ccm Essigsäure versetzten Versuch (5) 56,3% Quecksilber, bei den anderen übereinstimmend 53,8% gefunden (6 bis 8). Aus diesen Versuchen ergab sich also, daß sowohl die Reaktionsdauer, wie auch die angewendete Menge Essigsäure von Einfluß auf den Verlauf der Reaktion sind. Um den Einfluß der Reaktionsdauer noch genauer festzustellen, habe ich je drei Versuche mit 2,5 ccm und 5 ccm Essigsäure angesetzt und je einen nach drei, sechs und 24 Stunden titriert. Es ergab sich hierbei, daß bei drei- bis sechsstündigem Stehen in der stärker sauren Lösung Resultate erzielt wurden, die den vom Arzneibuch geforderten am meisten entsprechen. Hiermit steht die vom Arzneibuch gegebene Anweisung, die von dem Kommentar von Anselmino und Gilg noch besonders hervorgehoben wird, im Widerspruch, daß mit Essigsäure nur angesäuert werden soll. Die Reaktion verläuft vielmehr bei zu schwachem Ansäuern stets so, daß unter der Voraussetzung, daß eine Molekel Mercurisalicylsäure zwei Atome Jod verbraucht, stets mehr wie die angewendete Menge gefunden wird.

Schließlich habe ich auch versucht, das Präparat nur in Jodlösung zu lösen und den Jodüberschuß zurückzutitrieren, wie es Rupp[1]) angegeben hatte. Der nach einer Stunde erhaltene Wert entspricht dem vom Arzneibuch geforderten, die anderen Resultate

---

[1]) Arch. d. Pharm. 1901, 114.

sind höher als die in der gleichen Zeit in essigsaurer Flüssigkeit gefundenen.

Tabelle III.

	Zeit in Std.	Essigsäure ccm	$^{n}/_{10}$ Jod ccm	$^{n}/_{10}$ Thiosulfat ccm	Hg %	Hg Salicylat %
1.	3	2,5	25	6,45	61,8	103,8
2.	3	5	25	8,5	55,0	92,4
3.	3	10	25	8,5	55,0	92,4
4.	3	20	25	8,3	55,7	93,5
5.	½	2,5	25	8,1	56,3	94,6
6.	½	5	25	8,85		
7.	½	10	25	8,9	53,8	90,4
8.	½	20	25	8,8		
9.	3		25	7,3	59,0	99,2
10.	6	2,5	25	6,05	63,2	106,1
11.	24		25	4,35	68,8	115,6
12.	3		25	8,3	55,7	93,5
13.	6	5	25	8,3	55,7	93,5
14.	24		25	6,95	60,2	101,1

Tabelle IV.

Titration des nur in Jodlösung gelösten Präparates.

Zeit in Std.	Angewendet g	$^{n}/_{10}$ Jod ccm	$^{n}/_{10}$ Thiosulfat ccm	Gefunden g	Hg %
1	0,2502	25	11,305	0,13695	54,7
3	0,2366	25	11,605	0,13395	56,6
6	0,2086	25	13,287	0,11713	56,2

Um nun festzustellen, unter welchen Versuchsbedingungen Resultate erhalten wurden, die dem wirklichen Quecksilbergehalte des Präparates am besten entsprechen, bestimmte ich den Quecksilbergehalt auf folgende Weise: 0,2 g wurden mit rauchender Salpetersäure im Bombenrohr zerstört. Die Lösung wurde mit Schwefelwasserstoff gefällt und der Niederschlag abfiltriert. Der gut ausgewaschene Niederschlag wurde dann in bromhaltiger Salzsäure gelöst, das überschüssige Brom durch Kohlensäure verdrängt, wiederum mit Schwefelwasserstoff gefällt und das so erhaltene Quecksilbersulfid gesammelt und gewogen. Hierbei erhielt ich folgende Werte:

Tabelle V.

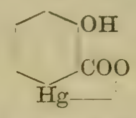
Angewendet g	Gefunden HgS g	Hg %
0,2432	0,1620	57,4
0,1832	0,1222	57,5
0,2252	0,1500	57,4

Zur Kontrolle bestimmte ich das Quecksilber noch auf folgende Weise: Ich löste 1.1914 des Präparates in siedender Kochsalzlösung, säuerte in der Hitze mit Salzsäure stark an und fällte dann, wie vorhin beschrieben, mit Schwefelwasserstoff. Es wurden 0,7930 g HgS gefunden, entsprechend 57,4% Quecksilber. Dieser Wert stimmt mit den oben gefundenen völlig überein. Das Präparat enthält also 57,4% Quecksilber, woraus sich 96,4% Mercurisalicylsäureanhydrid berechnen.

Die nach den oben angeführten Methoden jodometrisch gefundenen Quecksilberwerte entsprechen also nicht dem wahren Gehalt. Es mußte nun interessieren, festzustellen, warum die Jodmethode nicht quantitativ verläuft. In der Literatur finden sich Angaben, daß das Präparat als Verunreinigung eine nicht organische Quecksilberverbindung enthielte. So schreibt der Kommentar von Anselmino und Gilg, daß in dem Präparat normales Quecksilbersalicylat $(C_6H_4OHCOO)_2Hg$ enthalten ist, und auch Rupp gibt in der oben erwähnten Arbeit an, daß er nach dem Lösen des Präparates in Kalilauge Quecksilberoxyd abfiltrieren konnte, woraus auf eine ähnliche Verunreinigung geschlossen werden kann.

Das von mir bearbeitete Präparat lieferte nun mit Kalilauge stets klare Lösungen, so daß ich kein Quecksilberoxyd abfiltrieren konnte. Aber selbst wenn das Quecksilberoxyd sich aus irgend einem Grunde der Wahrnehmung entzogen hätte, so hätte doch nach dem Ansäuern mit Essigsäure das nicht organisch gebundene Quecksilber als Quecksilberion in Lösung vorliegen müssen. Es mußte sich also durch Schwefelwasserstoff ausfällen lassen. Das Filtrat gab jedoch mit Schwefelwasserstoff nur denselben weißen, gallertartigen Niederschlag, der entsteht, wenn man die Lösung des Präparates in Kochsalzlösung mit Schwefelwasserstoff fällt.

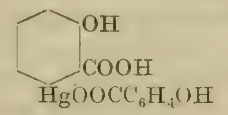
Auch folgende Ueberlegung läßt eine Verunreinigung des Präparates durch normales Quecksilbersalicylat unwahrscheinlich erscheinen. Das Anhydrid der Mercurisalicylsäure



hat folgende prozentische Zusammensetzung: 59,5% Quecksilber und 40,5% C_6H_3OHCOO. Ein Präparat, das 55,0—55,7% organisch gebundenes Quecksilber enthält, hat einen Gehalt von 92,4—93,5% Mercurisalicylsäureanhydrid. Nimmt man die Mittelwerte 55,35% Quecksilber und 92,95% Mercurisalicylsäureanhydrid, so würde das

Präparat 7,05% Mercurisalicylat enthalten müssen. Gefunden wurden 57,4% Quecksilber. Subtrahiert man hiervon 55,35%, so bleiben für das Mercurisalicylat 2,05% Quecksilber übrig, entsprechend 4,9% Mercurisalicylat, während 7,05% Mercurisalicylat 2,98% Quecksilber verlangen würden. Es müßten also noch 2,15% einer anderen Verunreinigung vorhanden sein. Nach der Darstellungsweise des oben erwähnten Kommentars[1]) kommen noch Wasser und freie Salicylsäure, diese allerdings nur in Spuren in Frage. Spuren freier Salicylsäure konnten durch Extraktion mit Aether eben nachgewiesen werden. Wasser wurde selbst beim Trocknen im Vakuum bei 100° nur spurenweise abgegeben. Diese beiden Verunreinigungen konnten also nicht in Betracht kommen.

Es blieb daher nur noch die Annahme übrig, daß Salicylsäure an Mercurisalicylsäure salzartig gebunden wäre, daß das Präparat also außer Mercurisalicylsäureanhydrid noch eine Mercurisalicylatsalicylsäure von der Formel



enthielte.

Um diese Annahme auf ihre Berechtigung zu prüfen, bestimmte ich zunächst den Salicylsäuregehalt des Präparates. Zur Anwendung gelangte die von Freyer[2]) beschriebene Brommethode. Zu diesem Zwecke stellte ich mir eine $^n/_{10}$ Bromid-Bromatlösung her, indem ich 100 ccm $^n/_1$ Kalilauge in der Hitze mit überschüssigem Brom versetzte, zur Trockne eindampfte und dann zum Liter auflöste[3]). 10 ccm dieser Lösung machen nach dem Ansäuern aus Jodkalium so viel Jod frei, wie 10 ccm $^n/_{10}$ Thiosulfatlösung entspricht. Die Versuche wurden nun in der Weise angestellt, daß etwa 0,15 g des Präparates in Kalilauge gelöst, mit 100 ccm Wasser verdünnt, mit 50 ccm $^n/_{10}$ Bromlösung versetzt und mit

---

[1]) Der Kommentar läßt wohl zu wenig Salicylsäure anwenden. Nach 8—10 stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade war Entfärbung noch nicht eingetreten. Auf Zusatz von etwas mehr Salicylsäure trat nach einer weiteren halben Stunde Entfärbung ein.

[2]) Chemiker-Zeitung 20, 820.

[3]) Diese Methode, die im pharmazeutischen Institut der Universität Breslau üblich ist, hat den Vorteil, daß das Arbeiten und Rechnen mit einer $^n/_{10}$ Lösung einfacher und genauer ist, als bei Anwendung zweier Lösungen, von denen je 50 ccm 30 ccm $^n/_{10}$ Thiosulfatlösung entsprechen, wie sie vom Arzneibuch vorgeschrieben sind.

Schwefelsäure angesäuert wurden. Nach dreistündigem Stehen, wobei von Zeit zu Zeit umgeschwenkt wurde, setzte ich 2,5 g Jodkalium hinzu und titrierte nach weiteren 10 Minuten. Eine Molekel Salicylsäure verbraucht hierbei sechs Atome Brom. Es ergaben sich folgende Resultate:

Tabelle VI.

Angewendet g	Verbraucht ccm $^n/_{10}$ Brom	Berechnet für C_6H_3OHCOO g	%
0,1344	25,40	0,05754	42,8
0,1624	30,73	0,06963	42,9

Diese Werte entsprechen ungefähr den vermuteten, denn da der Quecksilbergehalt 57,4% ist, so müßten 42,6% Salicylsäure vorhanden sein. Zur Kontrolle dieser Versuche titrierte ich auf die gleiche Weise reine Salicylsäure. Ich löste 0,0862 g in Kalilauge, setzte 50 ccm Bromlösung und 100 ccm Wasser hinzu, säuerte an und titrierte dann nach zweistündigem Stehen. Es waren 36,65 ccm $^n/_{10}$ Bromlösung verbraucht worden, entsprechend 0,08432 g oder 97,8% Salicylsäure. Während hier nicht unbeträchtlich zu wenig gefunden wurde, waren oben Werte ermittelt worden, die sicher nicht zu niedrig sein konnten. Ich glaubte nun, daß vielleicht das Quecksilber eine katalytische Wirkung haben könnte. Um dies festzustellen, setzte ich mehrere Parallelversuche an, indem ich teils Salicylsäure für sich, teils Salicylsäure und 5 ccm einer 5% igen Quecksilberchloridlösung anwendete. Die Resultate sind folgende:

Tabelle VII.

	Angewendet g	Verbraucht ccm $^n/_{10}$ Brom	Berechnet g	%	Zeit in Std.
1.	0,0836	35,52	0,08170	97,7	2
2.	0,0906	38,88	0,08943	98,7	2
3.	0,0848	36,28	0,08349	98,5	3
4.	0,0910	39,49	0,09081	99,8	3

Versuch 2 und 4 waren mit Quecksilberchlorid versetzt worden.

Allem Anschein nach hat also das Quecksilber wirklich eine katalytische Wirkung ausgeübt. Aus dem vierten Resultat kann man wohl annehmen, daß die oben für Mercurisalicylsäure gefundenen Werte der Wirklichkeit entsprechen.

Nachdem somit bewiesen war, daß das Präparat nur aus organisch gebundenem Quecksilber und Salicylsäure besteht, gewann die oben erörterte Annahme an Wahrscheinlichkeit, zumal eine andere Beobachtung nur in diesem Sinne ausgelegt werden konnte.

Es wurde nämlich zum Zurücktitrieren einer Lösung von etwa 0,5—1 g des Präparates in $^{n}/_{10}$ Kalilauge nicht ebensoviel, sondern weniger $^{n}/_{10}$ Salzsäure verbraucht, wie $^{n}/_{10}$ Kalilauge angewendet worden war. Dieser Vorgang würde aus folgender Reaktionsgleichung verständlich werden:

$$C_6H_3(OH)(COOH)(HgOOCOHC_6H_4) + 2\,KOH = C_6H_3(OH)(COOK)(HgOH) + H_2O + KOOCOHC_6H_4.$$

Nach dieser Gleichung werden 2 Moleküle Kalilauge auf 1 Molekül Quecksilbersalicylatsalicylsäure zum Lösen verbraucht, wobei sich 1 Molekül salicylsaures Kalium und 1 Molekül mercurisalicylsaures Kalium bilden. Setzt man dann Salzsäure zu, so tritt saure Reaktion ein, sobald nach der Zerlegung des mercurisalicylsauren Kaliums aus dem salicylsauren Kalium Salicylsäure freigemacht wird. Somit darf bloß halb so viel Salzsäure verbraucht werden wie Kalilauge angewendet worden ist.

Als geeigneter Indikator erwies sich o-Nitrophenol. Ich löste 0,9622 g unter Erwärmen in etwa 35 ccm $^{n}/_{10}$ Kalilauge auf, verdünnte mit etwa 100 ccm Wasser, setzte dann den Indikator hinzu und ließ nun $^{n}/_{10}$ Salzsäure bis zur Farblosigkeit zufließen. Dann wurde mit $^{n}/_{10}$ Kalilauge zurücktitriert. Erfahrungsgemäß ist es besser, einen Ueberschuß von Salzsäure anzuwenden, da sich dann beim Zurücktitrieren der Umschlag leichter beobachten läßt. Verbraucht wurden 36,83 ccm $^{n}/_{10}$ Kalilauge und 34,4 ccm $^{n}/_{10}$ Salzsäure, mithin waren 2,43 ccm Salzsäure weniger verbraucht worden, als bei Anwendung reiner Mercurisalicylsäure hätten verbraucht werden müssen. 2,43 ccm $^{n}/_{10}$ Salzsäure entsprechen 3,5% Salicylsäure. Aus dem Quecksilbergehalt berechnet sich ein Gehalt von 96,4% Mercurisalicylsäureanhydrid, es fehlen also zu 100% noch 3,6%, die also als Salicylat in dem Präparat enthalten sind. Somit ist wohl bewiesen, daß das Präparat ein Gemenge von 88% Mercurisalicylsäureanhydrid und 12% Mercurisalicylatsalicylsäure enthält, entsprechend einem Gehalt von 3,5% Salicylatsalicylsäure.

Die hier beschriebenen Untersuchungsmethoden wurden nun auf ein Präparat angewendet, das auf folgende Weise bereitet war.

Das Handelspräparat wurde in Kalilauge gelöst und nach dem Verdünnen mit Wasser mit Essigsäure gefällt. Der Niederschlag wurde gesammelt, ausgewaschen und bei 100° getrocknet.

Diese Darstellungsweise entspricht der von Dimroth[1]) angegebenen.

Die Titration mit Jod ergab bei Anwendung von Kalilauge und Essigsäure 59,5% Quecksilber. Angewendet wurden 0,3160 g, verbraucht wurden 18,8 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung, entsprechend 0,188 g Quecksilber. Die Titration nur mit Jodlösung ergab 58,5% Quecksilber (angewendet 0,2476 g, verbraucht Jodlösung 14,486 ccm, gefunden 0,14486 g Quecksilber). Die Brommethode ergab folgendes Resultat. Angewendet wurde 0,1084 g, verbraucht wurden 19,4 ccm $^n/_{10}$ Bromlösung. Daraus berechnet sich für Salicylsäure 0,0439 g, für Quecksilber 0,0646 g, entsprechend 40,5% Salicylsäure und 59,6% Quecksilber.

Danach mußte es sich also um reines Mercurisalicylsäureanhydrid handeln. Waren die oben aus dem Verhalten des Handelspräparates beim Titrieren seiner alkalischen Lösung mit Salzsäure gezogenen Schlüsse richtig, so mußte bei dieser reinen Mercurisalicylsäure die der angewendeten Kalilauge entsprechende Menge Salzsäure verbraucht werden. Das Experiment bestätigte diese Annahme. Die Titration der Lösung von etwa 0,3 g des Präparates in Kalilauge mit Salzsäure ergab den Verbrauch von 16,63 ccm $^n/_{10}$ Kalilauge und 16,66 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure.

Der Darstellung dieses Präparates würden keinerlei Schwierigkeiten im Wege stehen, auch nicht für das Apothekenlaboratorium. Wie aus den eben angeführten Analysen hervorgeht, würde auch die quantitative Prüfung keine Schwierigkeiten bereiten. Im Gegensatz dazu ist bei dem jetzt vom Arzneibuch aufgenommenen Präparat eine einwandfreie Feststellung des Quecksilbergehaltes nur dann möglich, wenn man die beiden von mir angegebenen Methoden, die eine Fällung des Quecksilbers als Quecksilbersulfid gestatten, anwendet. Da jedoch das Arbeiten mit Schwefelwasserstoff unangenehm und auch recht zeitraubend ist, so möchte ich für die quantitative Prüfung des Arzneibuchpräparates folgende Methode vorschlagen:

0,5 g werden in 30 ccm $^n/_{10}$ Kalilauge unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wird mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit einigen Tropfen o-Nitrophenollösung versetzt. Dann läßt man aus einer Bürette 30 ccm $^n/_{10}$ Salzsäure zufließen, schwenkt um und titriert mit $^n/_{10}$ Kalilauge bis zur Gelbfärbung. Aus der Differenz der verbrauchten Kubikzentimeter Kalilauge und Salzsäure berechnet man die Salicylatsalicylsäure. 1 ccm entspricht 0,0138 g Salicyl-

[1]) Berliner Berichte 35, 2872.

säure. Subtrahiert man die gefundenen Prozente Salicylsäure von 100 und multipliziert diese Zahl mit 0,5952, so ist der gefundene Wert der Prozentgehalt des Präparates an Quecksilber. Dieser berechnete Wert muß mit einem auf folgende Weise gefundenen annähernd übereinstimmen[1]).

0,3 g werden in 10 ccm $^n/_1$ Kalilauge gelöst, mit 25 ccm Wasser und 5 ccm 30%iger Essigsäure und nach dem Umschwenken mit 25 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung versetzt. Nach 15 Stunden wird mit $^n/_{10}$ Thiosulfatlösung titriert. 1 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung entspricht 0,0100 g Quecksilber. Beim Vergleich der nach den beiden Methoden gefundenen Werte ist zu berücksichtigen, daß unter den genannten Bedingungen 0,1 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung etwa 0,3% Quecksilber entspricht.

Zum Schluß möchte ich auf ein wohl nur redaktionelles Versehen in dem Artikel des Deutschen Arzneibuches 5. Ausgabe über Sublimatpastillen aufmerksam machen. Es sollen dort zu dem Reaktionsgemisch „3 ccm Formaldehydlösung und 10 ccm Wasser" hinzugefügt werden. Es soll wohl heißen: „3 ccm Formaldehydlösung, die mit 10 ccm Wasser verdünnt sind". Läßt man nämlich die Formaldehydlösung unverdünnt zufließen, so fällt das Quecksilber in so wenig fein verteiltem Zustande aus, daß es sich meist nur unvollkommen in der Jodlösung auflöst; es werden daher zu niedrige Resultate gefunden. Mit verdünnter Formaldehydlösung liefert die Methode sehr genaue Resultate.

---

[1]) Diese folgende Methode ist natürlich nicht absolut genau, da aber aus der Tabelle III, Versuch 13 und 14 hervorgeht, daß zu einer Zeit zwischen 6—24 Stunden die Titration 57,4% Quecksilber ergeben muß, so wurden Versuche angestellt, die ergaben, daß nach etwa 15 Stunden in einem mäßig warmen Zimmer dieser Punkt erreicht wird. In 2 Fällen wurde bei der Titration von je 0,3081 g in einem kühlen Zimmer 17,50 und 17,55 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung verbraucht in einem wärmeren Zimmer, in zwei anderen Fällen für je 0,3081 g 17,71 und 17,76 ccm Jodlösung. Es berechnen sich für 0,3081 g bei einem Hg-Gehalt von 57,4% 17,685 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Breslau.

37. Maßanalytische Bestimmungen ungesättigter organischer Verbindungen mit Kaliumbromidbromatlösung.

Von G. Otto Gaebel.

(Eingegangen den 7. XII. 1911.)

Eine wässerige Lösung von Kaliumbromid und Kaliumbromat[1]) läßt sich bekanntlich für maßanalytische Zwecke an Stelle titrierter wässeriger Bromlösung auf Grund der Tatsache verwenden, daß im Ueberschuß zugesetzte Schwefelsäure aus den gelösten Salzen eine bestimmte Menge Brom im Sinne der Gleichung $5\,KBr + KBrO_3 + 3\,H_2SO_4 = 3\,K_2SO_4 + 3\,H_2O + 6\,Br$ in Freiheit setzt.

Bei der maßanalytischen Verwertung dieser Reaktion gelangt das freigewordene Brom je nach der Natur des zur Bestimmung herangezogenen Stoffes in verschiedener Weise zur Wirkung. Substitutionsvorgänge finden bei der jetzt auch im neuen Arzneibuch aufgenommenen Beckurts-Koppeschaar'schen Phenolbestimmung statt. Oxydationsvorgänge liegen der Titration der Nitrite nach Rupp und Lehmann[2]) und der Bestimmung von *Calcium hypophosphorosum* nach Rupp und Kroll[3]) zugrunde. Additionsvorgänge endlich spielen sich bei den sogenannten Bromzahlbestimmungen verschiedener Verbindungen mit mehrfacher Bindung ab. Diese Bestimmungen mit Hilfe angesäuerter Bromidbromatlösung wurden zuerst von Knop[4]) (1854) zur Beurteilung von Fetten und Oelen herangezogen. Aber gerade bei der Untersuchung der Fette und Oele wurden sowohl die Knop'sche Methode und ihre Modifikationen als auch diejenigen Bromabsorptionsmethoden, die unter peinlichem Ausschluß von Wasser arbeiten, bald von der

---

[1]) Eine solche Lösung soll in folgendem kurz Bromidbromatlösung genannt werden.

[2]) Arch. d. Pharm. 249, 214 (1911).

[3]) Arch. d. Pharm. 249, 493 (1911).

[4]) Beckurts-Lüning, Die Methoden der Maßanalyse, 1910 Seite 478.

v. Hübl'schen Jodadditionsmethode verdrängt, da das Brom unter den gewählten Arbeitsbedingungen nicht nur addiert wird, sondern auch mehr oder weniger substituierend wirkt. Bei der Beurteilung der Fette und Oele aber ist in erster Linie das Additionsvermögen von Wert. Zur technischen Beurteilung einiger nicht zu dieser Gruppe gehöriger Stoffe ist die Bestimmung der Bromzahl mit Hilfe von Bromidbromatlösung jedoch bis in die neueste Zeit empfohlen worden[1]). Freilich wird auch hier damit gerechnet, daß neben der Addition von Brom noch Substitution durch Brom eintritt. Moßler ermittelt daher neben der Gesamtbromzahl auch die Substitutionszahl durch Bestimmung des bei der Einwirkung von Brom entstehenden Bromwasserstoffs nach einer im wesentlichen schon früher von Mac Ilhiney[2]) angegebenen Methode. Nach den bisherigen Erfahrungen war die Ansicht begründet, daß bei der Einwirkung von überschüssigem Brom auf ungesättigte Verbindungen neben der Addition stets auch eine mehr oder weniger weitgehende Substitution vor sich gehe, was in Anbetracht der großen Reaktionsfähigkeit und der bekannten Substitutionswirkungen des Broms auch einleuchtend erschien. Auch bei Anwesenheit von Wasser gelegentlich eintretende, mit Bromverbrauch verbundene Oxydationsreaktionen können mit dafür verantwortlich gemacht werden, daß die Bromzahl meist höher ausfällt, als der durch Addition zu verbrauchenden Brommenge entspricht. Die erfolgreiche Anwendung titrierter Bromlösung in Form angesäuerter Bromidbromatlösung von bekanntem Bromwert zu exakten, auf reinen Additionsreaktionen beruhenden Messungen, die die gleiche Einfachheit haben, wie die oben angeführten, auf reinen Oxydations- und Substitutionsvorgängen basierenden Methoden, schien also wenig aussichtsvoll zu sein.

Neuerdings hat jedoch W. Neumann[3]) auf Veranlassung von Klimont, der schon früher[4]) zur Beurteilung ätherischer Oele, besonders des Terpentinöls, eine Methode zur Bestimmung der Bromzahl, allerdings unter Wasserausschluß, vorgeschlagen hatte, die Bromidbromatmethode zur exakten Bestimmung des ungesättigten Charakters hydroaromatischer Verbindungen mit Erfolg in einer Ausführung verwandt, die sich eng an die jetzt übliche Arbeitsweise mit Bromidbromatlösung anlehnt und daher an Ein-

---

[1]) Allen, Zeitschr. f. analyt. Chemie 21, 588 (1882); Moßler, Zeitschr. d. allg. öst. Apoth.-Ver. 45, No. 15—20 (1907).

[2]) Beckurts-Lüning S. 480.

[3]) Pharm. Post 44, 587 (1911).

[4]) Chem.-Ztg. 1894, 641 und 672.

fachheit nichts zu wünschen übrig läßt. Das Prinzip des Verfahrens ist folgendes: Das abgewogene Terpen wird in etwas Chloroform gelöst und mit einem gemessenen Volumen einer wässerigen Bromidbromatlösung von bekanntem Bromwert versetzt. Die Mischung wird mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert und durchgeschüttelt. Nach einiger Zeit wird der nicht gebundene Teil des in Freiheit gesetzten Broms nach Zusatz von Kaliumjodid mit Natriumthiosulfat zurücktitriert.

Das Verfahren unterscheidet sich von der Beckurts-Koppeschaar'schen Phenolbestimmung nur darin, daß das in Wasser unlösliche Terpen in Chloroform gelöst wird. Schon Knop hatte übrigens empfohlen, das zu untersuchende Fett in einem organischen Lösungsmittel, namentlich in Chloroform, zu lösen; er nahm jedoch Bromwasserstoffsäure und Kaliumbromatlösung von bekanntem Gehalt, ließ in der Wärme einwirken und titrierte das überschüssige Brom direkt mit Natriumthiosulfat[1]).

Die Brauchbarkeit dieser Methode zu exakten Bestimmungen hydroaromatischer ungesättigter Verbindungen ist in zweierlei Hinsicht von analytischem Interesse. Zunächst zeigt sie, daß unter Umständen die Einwirkung überschüssigen Broms auf ungesättigte organische Verbindungen rein additionell ohne nennenswerte Substitutionen oder Oxydationen verlaufen kann. Dann weist sie darauf hin, daß das Bromierungsverfahren in manchen Fällen quantitativ verlaufende Additionsreaktionen zuläßt, wo die v. Hübl'sche Jodadditionsmethode versagt. Dieses Versagen tritt z. B. bei den Terpenen, aber auch bei vielen anderen ungesättigten Verbindungen[2]) ein.

Ich habe nun festzustellen versucht, ob das Verfahren in der Tat einer allgemeinen Anwendbarkeit zur maßanalytischen Bestimmung mehrfacher Bindungen fähig ist.

I. Untersuchung von Fetten aus Oelen.

Die große Einfachheit der Ausführung der Bromidbromatmethode, der meist schnelle Verlauf von Bromadditionen, endlich die Annehmlichkeiten, die das Arbeiten mit der durchaus titerbeständigen[3]) und ein exaktes Abmessen bestimmter Brommengen leicht ermöglichenden Bromidbromatlösung bei quantitativen

[1]) Beckurts-Lüning l. c.

[2]) J. Lewkowitsch, Chem. Technologie u. Analyse der Fette etc. 1905, S. 267, und besonders H. Ingle, Chem. Centralbl. 1904, II, 504—508.

[3]) Rupp und Lehmann, und Rupp und Kroll l. c.

Bromierungen bietet, sind Umstände, die die Methode besonders den Anforderungen der Praxis angepaßt erscheinen lassen. Ich habe daher zunächst ihre Brauchbarkeit auf praktischem Gebiete und zwar zur Beurteilung der Fette und Oele im Sinne der v. Hübl'schen Jodzahlbestimmung zu erproben versucht. Die Hübl'sche Methode leistet zwar dem geübten Chemiker bei der Untersuchung der Fette hervorragende Dienste. Aber es läßt sich nicht leugnen, daß auch sie gewisse Mängel in sich trägt, die sich in besonderen Fällen recht fühlbar machen können. Ich denke dabei besonders an ihre Verwendung in Apothekenlaboratorien, wo Zeit und Geld eine bedeutsame Rolle spielen. Die Ausführung der v. Hübl'schen Bestimmung erfordert viel teuere Reagentien. Die alkoholische Quecksilberchlorid-Jodlösung wird bei jeder Bestimmung je nach der Art des Fettes in Mengen von 60 oder 90 ccm verwendet. Das Arzneibuch sieht für jede einzelne Titration 1,5 g Kaliumjodid vor; diese Menge reicht jedoch meist bei weitem nicht aus. Es läßt zur Lösung des Fettes und bei jedem blinden Versuch 15 ccm Chloroform, erforderlichenfalls noch mehr, verwenden. Der Verbrauch an $^{n}/_{10}$ $Na_2S_2O_3$-Lösung ist, besonders wenn zwei blinde Versuche zu titrieren sind, erheblich; die Herstellung und Einstellung dieser an sich billigen Lösung aber kosten Zeit. Die jetzt wieder der Originalvorschrift folgende Forderung des neuen Arzneibuches, daß die getrennt aufzubewahrenden alkoholischen Lösungen von Sublimat und Jod mindestens 48 Stunden vor dem Gebrauch gemischt werden müssen, kann im Einzelfalle leicht störend empfunden werden. Dasselbe gilt von der 18 stündigen Einwirkungsdauer bei trocknenden Oelen.

In allen diesen Punkten wären also vom Standpunkt der Zeit- und Kostenersparnis Verbesserungen wohl anzubringen und sind auch in der Tat mit mehr oder weniger Erfolg versucht worden (Wijs, Hanus).

Auch von der Bromidbromatmethode durfte man sich, wenn sie bei Fetten und Oelen im Sinne reiner Additionsreaktionen überhaupt brauchbar wäre, aus ihrem ganzen Wesen heraus große praktische Vorzüge vor der v. Hübl'schen Methode versprechen. Bei der experimentellen Prüfung ihrer Brauchbarkeit kam es mir nun zunächst darauf an festzustellen, ob die mit ihr erhaltenen Resultate mit den Ergebnissen des v. Hübl'schen Verfahrens übereinstimmten. Dies müßte der Fall sein, wenn die beiden Methoden zugrundeliegenden Reaktionen dem Additionsvermögen der Fette allein zuzuschreiben wären. Dagegen sollte die Frage, welche der beiden Methoden in vollkommenerer Weise das wahre

Additionsvermögen der Fette und Oele ausdrücke, wenn keine Uebereinstimmung der Resultate herrschte, vorläufig nicht untersucht werden. Es besteht zwar im großen und ganzen die Ansicht, daß die v. Hübl'schen Werte bei Fetten und Oelen praktisch den durch die Theorie geforderten Jodzahlen entsprächen. Lewkowitsch (l. c. S. 267) sagt geradezu, daß die Tatsache feststehe, daß alle Glyzeride und Fettsäuren, die in Oelen, Fetten und Wachsen vorkämen, mit der Theorie übereinstimmende Resultate lieferten. Als experimentelle Unterlage dieser Behauptung führt er jedoch nur Resultate an, die mit freien Säuren mit einer Doppelbindung erhalten wurden. Reine Glyzeride hat er offenbar hierzu nicht herangezogen; auch sonst in der Literatur habe ich die reinen Glyzeride in diesem Sinne nicht berücksichtigt gefunden. Aus dem Verhalten der freien Säuren gegenüber der v. Hübl-schen Jodierung darf aber nicht ohne weiteres auf das der Glyzeride geschlossen werden.

Die Resultate meiner Untersuchungen, die ich zunächst auf die jetzt offizinellen Fette und Oele beschränkte, seien in folgendem mitgeteilt:

Versuchsanordnung.

Als Lösungsmittel der Fette wählte ich zunächst in enger Anlehnung an das Neumann'sche Verfahren Chloroform. Doch stellte es sich bald heraus, daß Chloroform ungeeignet ist, wenn man sich nicht des großen Vorteils begeben will, auf den die Titerbeständigkeit der Bromidbromatlösung hinweist, nämlich ohne blinden Versuch zu arbeiten. Brom wirkt auf das offizinelle Chloroform ein, da dieses stets alkoholhaltig ist. 50 ccm Bromidbromatlösung, die ohne Anwendung von Chloroform 48,6 ccm $^{n}/_{10}$ Bromlösung entsprechen — die Ausführung der Bestimmung ist weiter unten beschrieben — verbrauchten bei Gegenwart von 10 ccm Chloroform nach 10 Minuten Einwirkungsdauer des durch Schwefelsäure in Freiheit gesetzten Broms nur noch 48,3 ccm, nach 20 Minuten 48,1 ccm, nach einer Stunde 48,1 ccm, nach zwei Stunden 48 ccm, nach sieben Stunden 47,8 ccm und nach 18 Stunden 47,2 ccm $^{n}/_{10}$ $Na_2S_2O_3$. Ich suchte daher ein für meine Zwecke geeigneteres Lösungsmittel und fand es in dem naheliegenden und auch für die Jodadditionsmethode mehrfach vorgeschlagenen Tetrachlorkohlenstoff. Dieses Lösungsmittel ist in den für meine Versuche in Betracht kommenden Zeiten völlig titerbeständig. Es hat vor Chloroform auch noch den Vorzug billiger zu sein. 50 ccm Bromidbromatlösung, die ohne Tetrachlormethan 49,3 ccm $^{n}/_{10}$-$Na_2S_2O_3$ verbrauchten, hatten bei Gegenwart des Lösungsmittels

nach sechs Stunden noch denselben Bromwert; nach 18 Stunden konnte einmal ein Rückgang um 0,12 ccm $^{n}/_{10}$ Bromlösung konstatiert werden. Auch die vielen zur Prüfung des Tetrachlorkohlenstoffs auf Indifferenz gegenüber Brom neben den eigentlichen Bestimmungen ausgeführten blinden Versuche ergaben die völlige Brauchbarkeit dieses Lösungsmittels.

Die von mir verwendete Bromidbromatlösung entsprach einer ca. $^{n}/_{10}$ Bromlösung und wurde, gemäß der Gleichung $KBrO_3 + 5\,KBr + 3\,H_2SO_4 = 3\,K_2SO_4 + 3\,H_2O + 6\,Br$ durch Auflösen von etwa $^{1}/_{60}$ Mol Kaliumbromat und etwas mehr als $^{5}/_{60}$ Mol Kaliumbromid in Wasser und Auffüllen zu einem Liter bereitet. Sie paßt sich also dem in der Maßanalyse üblichen und für schätzende Berechnungen zweckmäßigen Aequivalenzsystem an und kann im Apothekenlaboratorium ebenso wie die offizinelle verdünntere Lösung zur Phenoltitration verwendet werden. Die Gefahr eines Bromverlustes durch zu reichliche Bromentwickelung liegt bei sorgfältigem Arbeiten nicht vor; bei Gegenwart von Tetrachlormethan wird ihr überdies dadurch vorgebeugt, daß ein großer Teil des in Freiheit gesetzten Broms in dem organischen Lösungsmittel gelöst wird. Der Wirkungswert der ca. $^{n}/_{10}$ Bromidbromatlösung wird ein für allemal durch einen blinden Versuch festgestellt.

Die Ausführung der Bestimmungen gestaltete ich durchweg folgendermaßen:

Das abgewogene Fett oder Oel — die Menge richtet sich nach der Natur der Substanz und wurde stets der Vorschrift des Arzneibuches angepaßt — wurde in einen Glaskolben von etwa 400 ccm Inhalt mit gut eingeschliffenem Glasstopfen gegeben und in 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Die Lösung wurde mit 50 ccm Bromidbromatlösung versetzt, umgeschwenkt und mit 30 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 + 5) stark angesäuert. Dann wurde das Gefäß mit dem etwas paraffinierten Glasstopfen wohl verschlossen, ein bis zwei Minuten kräftig gerüttelt, und bei Zimmertemperatur unter Lichtabschluß zur Seite gestellt. Um zu verhindern, daß sich das Gefäß infolge des vereinten Dampfdrucks des Tetrachlormethans und des Broms lüftet, wurde der Glasstopfen unter Vermittelung eines zweckmäßig ausgeschnittenen Korkes mit einem 200 g-Gewichtsstück beschwert[1]). Zur Bestimmung des nach der beabsichtigten Reaktionsdauer absorbierten Broms wird unter vorsichtigem Lüften des Stopfens etwa 1 g Kaliumjodid, in

[1]) Man kann sich natürlich auch der von Frerichs und Mannheim, Apoth.-Ztg. 1911, 613, vorgeschlagenen Drahtklammern bedienen.

wenig Wasser gelöst, hinzugefügt[1]). Nach tüchtigem Durchschütteln werden nach einigen Minuten noch 50 ccm Wasser, womit zugleich Stopfen und oberer Halsteil abgespült werden, zugesetzt. Schließlich wird das durch das nicht absorbierte Brom aus dem Kaliumjodid in Freiheit gesetzte Jod mit $^{n}/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ in üblicher Weise (zum Schluß Stärkelösung als Indikator) titriert. In ganz gleicher Weise wird in dem blinden Versuch der Wirkungswert von 50 ccm Bromidbromatlösung bestimmt. Zum Abmessen der 50 ccm-Lösung für den blinden Versuch wird dieselbe 50 ccm-Pipette benutzt und auf dieselbe Weise entleert, wie bei den eigentlichen Bestimmungen. Zur Erzielung guter Resultate ist das gleiche peinlich genaue Arbeiten nötig, wie bei der v. Hübl'schen Methode.

Die Berechnung ist die übliche. Die Differenz zwischen dem Thiosulfatverbrauch im blinden Versuch und bei der eigentlichen Bestimmung kann natürlich unmittelbar in die Jodzahl umgerechnet werden, wenn auch in Wirklichkeit Brom addiert worden ist, denn 1 ccm $^{n}/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ = 1 ccm $^{n}/_{10}$ Br = 1 ccm $^{n}/_{10}$ J = 0,012692 g Jod.

Ergebnis der Versuche.

Bei der folgenden Wiedergabe der Resultate meiner Versuche sind die offizinellen Fette und Oele nach steigender Jodzahl geordnet. Zum Vergleich der Bromidbromatjodzahl mit der v. Hübl'schen Jodzahl wurde diese nach der Vorschrift des Deutschen Arzneibuchs bestimmt. Gewöhnlich wurden für beide Arten der Bestimmungen je 10 ccm ein und derselben auf 100 ccm aufgefüllten Lösung einer abgewogenen Fettmenge in Tetrachlormethan in Arbeit genommen. Von den einzelnen Fetten wurde dabei immer so viel abgewogen, daß 10 ccm der Lösung die vom Arzneibuch für jedes Fett festgesetzte Menge enthielt.

1. Oleum Cacao. Jodzahl nach dem Arzneibuch 34—38. Experimentell bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl: 36,3.

Bromidbromatmethode:

Substanzmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^{n}/_{10}$ Br	Jodzahl
1 g	½ Stunde	28,53 ccm	36,2
1 g	1 Stunde	28,53 ccm	36,2

2. Sebum ovile. Jodzahl nach dem Arzneibuch 33—42. Untersucht wurden zwei verschiedene Muster. Die von mir bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl des Musters I betrug 35,4, des Musters II 34,1.

[1]) Sehr zweckmäßig dürften sich besonders hier die im Handel erhältlichen Glasstopfengefäße mit trichterförmiger Randerhebung erweisen, worin die Kaliumjodidlösung Aufnahme finden kann.

Bromidbromatmethode:

Muster	Substanzmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
I	1 g	½ Stunde	28,15 ccm	35,7
I	1 g	1 Stunde	28,26 ccm	35,9
II	0,8 g	½ Stunde	21,55 ccm	34,2

3. Adepssuillus. Jodzahl nach dem Arzneibuch 46—66. Untersucht wurden zwei verschiedene Muster.

Experimentell bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl von Muster I 61, von Muster II 63,1.

Bromidbromatmethode:

Muster	Fettmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
I	0,74052	½ Stunde	35,73	61,2
I	0,74052	1 Stunde	35,76	61,3
II	0,64012	½ Stunde	31,95	63,3

4. Oleum Olivarum. Jodzahl nach dem Arzneibuch 80—88. Untersucht wurden zwei Sorten Oel. An Muster I wurde der Einfluß der Reaktionsdauer auf das Resultat studiert.

Die experimentell bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl betrug bei Muster II 84,7.

Bromidbromatmethode:

Muster	Oelmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
I	0,3925 g	5 Minuten	25,24 ccm	81,6
I	0,3925 g	10 Minuten	25,45 ccm	82,3
I	0,3925 g	15 Minuten	25,83 ccm	83,5
I	0,3925 g	30 Minuten	25,99 ccm	84,0
I	0,3925 g	1 Stunde	26,11 ccm	84,4
II	0,3618 g	½ Stunde	24,16 ccm	84,8

5. Oleum Arachidis. Jodzahl nach dem Arzneibuch 83—100. Die experimentell bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl betrug 107,8.

Bromidbromatmethode:

Oelmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
0,3793 g	20 Minuten	29,12 ccm	97,4
0,3793 g	1 Stunde	29,71 ccm	99,4
0,3793 g	2 Stunden	30,19 ccm	101,0
0,3793 g	4 Stunden	30,13 ccm	100,8

6. Oleum Amygdalarum. Jodzahl nach dem Arzneibuch 95—100.

Die experimentell bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl betrug 92,2.

Bromidbromatmethode:

Oelmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
0,4755 g	½ Stunde	32,93 ccm	87,9
0,4755 g	2½ Stunden	34,05 ccm	90,9
0,4427 g	4 Stunden	31,50 ccm	90,3
0,4427 g	6 Stunden	32,06 ccm	91,9

7. Oleum Sesami. Jodzahl nach dem Arzneibuch 103—112. Experimentell bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl 106,7.

Bromidbromatmethode:

Oelmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
0,3259 g	3 Stunden	25,67 ccm	100,0

8. Oleum Jecoris Aselli. Jodzahl nach dem Arzneibuch 155—175.

Experimentell bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl 157,2.

Bromidbromatmethode:

Oelmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
0,1716 g	6 Stunden	20,1 ccm	148,7
0,1716 g	18 Stunden	20,3 ccm	149,9

9. Oleum Lini. Jodzahl nach dem Arzneibuch 168—176. Experimentell bestimmte v. Hübl'sche Jodzahl 179,2.

Bromidbromatmethode:

Oelmenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
0,16654 g	2 Stunden	20,90 ccm	159,3
0,16654 g	3 Stunden	21,33 ccm	162,6
0,16654 g	7½ Stunden	21,66 ccm	165,1
0,16654 g	18 Stunden	21,44 ccm	163,4

(Schluß folgt.)

Spirosal.

Farb- und geruchloser Salicylester.
Externes Rheumaticum
frei von Reizwirkung.

„Spirosal-Lösung -Bayer."

Originalflacon à M. 1,—.

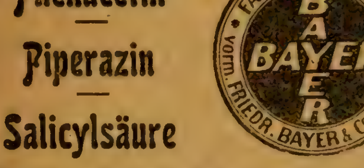
Jothion.

Externer Ersatz für Jodkali, Jodsalben, Jodvasolimente.
80% Jod, organ. geb.
Unübertroffene Resorbierbarkeit
10—25% Salben oder Lösungen.

Jothion-veter.

25% Jothion-Liniment.
Originalflacon à 50 g = M. 2,40.
à 100 g = M. 4,50.

Theobromin — **Phenacetin** — **Piperazin** — **Salicylsäure**



Euchinin — **Sulfonal** — **Salol** — **Salicyl. Natron**

Marke *„Bayer"* bekannt durch grösste Reinheit und hervorragend schönes Aussehen.
Acid.-salicylic. voluminos., bes. geeignet für Handverkauf.

Creosotal-Bayer | Duotal-Bayer

Sabromin.

Ersatz der Bromalkalien
ohne deren Nachteile.

Dos.: 2—3 mal tägl. nach den Mahlzeiten.

Sabromin-Tabletten à 0,5 g. No. XX.
„Original-Packung".

Guajacose.

(Flüssige Guajacol-Somatose)
vorzüglich wirksam gegen
Erkrankungen
der Atmungsorgane insbes.
Lungentuberkulose
Originalflasche Mk. 3.—

Sapolentum Hydrarg. Görner

zur farblosen Quecksilber-Schmierkur

ist in Gelatinekapseln dispensierte $33^1/_3$% Quecksilbersalbe, löst sich in Wasser, wie ungt. ciner. in Papier.

Zu beziehen durch alle Großhandlungen oder direkt von

Görner, Hofapotheker
Berlin W., Ansbacherstr. 8.

☛ Die geehrten Leser werden gebeten, bei Bestellungen auf die Anzeigen unserer Zeitschrift Bezug nehmen zu wollen. ☚

Diesem Heft liegt ein Prospekt der Firma Heinr. Noffke & Co., Berlin SW., Yorkstr. 19, betr. Präcisions-Gärungs-Saccharometer, bei, ferner eine Beilage des Deutschen Apotheker-Vereins, betr. Satzungsänderung.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.




ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 250. Heft 2.



BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1912.




Ausgegeben den 20. März 1912.

INHALT.

Eingegangene Beiträge.

A. Tschirch, Ueber im ersten Jahrtausend v. Chr. bei der Einbalsamierung der Leichen in Aegypten und Carthago benutzte Harze.
E. Anneler, Beiträge zur Bestimmung des Morphins in Opiaten, speziell im Pantopon „Roche".
P. H. Wirth, Erwiderung.
L. van Itallie und M. Kerbosch, Ueber Minjak Lagam.
Derselbe, Ueber Dipterocarpol.

(Geschlossen den 12. III. 1912.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv" sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein

Berlin NW 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

Die Ergebnisse der mit den neuen offizinellen Fetten und Oelen angestellten Versuche können folgendermaßen zusammengefaßt werden.

Zunächst lassen sich die offizinellen Fette nach ihrem Verhalten der Bromidbromatmethode gegenüber in zwei Gruppen einteilen. Bei den Fetten der ersten Gruppe stimmen die Resultate der Bromidbromatmethode bei gewisser Reaktionsdauer mit denen der v. Hübl'schen Methode praktisch vollständig überein. Dies ist bei *Oleum Cacao*, *Sebum ovile*, *Adeps suillus* und *Oleum Olivarum*, also bei den Fetten mit relativ niedriger Jodzahl der Fall. Bei den Fetten der zweiten Gruppe, *Oleum Arachidis*, *Oleum Amygdalarum*, *Oleum Sesami*, *Oleum Jecoris Aselli* und *Oleum Lini* läßt sich Uebereinstimmung unter den gewählten Bedingungen in keiner der versuchten Reaktionszeiten erzielen. Stets sind die Zahlen der Bromidbromatmethode kleiner als die der v. Hübl'schen Methode, und zwar ist der Unterschied anscheinend um so größer, je höher die Jodzahl des Oeles liegt.

Das Beispiel des Olivenöles, das ich zu orientierenden Versuchen zuerst heranzog, zeigt ferner den Einfluß der Reaktionsdauer auf den Ausfall der Bestimmung. Schon nach kurzer Zeit (5 Minuten) ist die Bromabsorption fast völlig beendet. Nach einer halben Stunde kann sie praktisch als wirklich beendet angesehen werden, insofern als dann beinahe vollkommene Uebereinstimmung des Resultates mit dem der v. Hübl'schen Methode herrscht und auch eine einstündige Dauer der Einwirkung das Ergebnis nur noch unwesentlich erhöht. Auch bei den anderen Fetten der ersten Gruppe trifft dies zu, wie die obigen Versuche zeigen.

Andererseits geht aus der Gesamtheit der Versuche hervor, daß die Bromidbromatmethode überhaupt nur bei denjenigen Fetten erfolgreich angewendet werden kann, bei denen schon eine halbstündige Einwirkung ausreicht; wo dies nicht der Fall ist, führt auch längere Reaktionsdauer nicht zum Ziel.

Ob bei weiterer Dauer der Einwirkung auf die Fette der ersten Gruppe noch mehr Brom absorbiert wird, wobei dann Substitutions- oder Oxydationsvorgänge mitspielen könnten, habe ich ununtersucht gelassen, da diese Frage mit dem eigentlichen Zweck meiner Versuche wenig zu tun hat. Es genügte mir festzustellen, ob mit Hilfe der Bromatmethode in kurzer Zeit, unter Zulassung eines kleinen Zeitspielraums, dasselbe Ziel zu erreichen sei wie mit der v. Hübl'schen Methode. Daß dies nur in beschränktem Umfange der Fall ist, habe ich schon oben ausgesprochen. Aus demselben Grunde habe ich auch die Ursache der analytischen Unter-

werte bei den Oelen der zweiten Gruppe nicht weiter aufzuklären versucht.

Ein gewisses Interesse hatte hier nur noch die Frage, wie weit die Bromidbromatmethode zwei Forderungen erfülle, denen eine auf Bromaddition beruhende Methode genügen muß, wenn sie exakte Werte liefern soll: Verbindungen ohne mehrfache Bindung dürfen kein Brom absorbieren, ungesättigte Verbindungen müssen die von der Theorie geforderte Brommenge addieren. Die Antwort auf diese Frage wird am sichersten durch Versuche an reinen chemischen Individuen gegeben. Im Anschluß an meine Versuche an Fetten und Oelen wählte ich von den in den Bereich dieser Substanzen gehörenden Verbindungen die Palmitinsäure, Stearinsäure und Oelsäure zu Stichproben aus, da diese mir in reinem Zustande zur Verfügung standen[1]). Auch die Linolsäure zog ich heran; doch lag diese offenbar nur in einem mäßigen Reinheitsgrade vor. Die Versuchsergebnisse waren folgende:

Palmitinsäure, Stearinsäure. Beide Säuren absorbierten, bei Anwendung der Bromidbromatmethode, entsprechend ihrem gesättigten Charakter, innerhalb einer Stunde keine Spur von Brom.

Oelsäure (*Acid. oleinic. puriss.* Merck), $C_{17}H_{33}COOH$, Molekelgewicht 282,3. Theoretische Jodzahl 89,96. Experimentell gefundene v. Hübl'sche Jodzahl 89,7.

Bromidbromatmethode:

Säuremenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
0,2360 g	45 Minuten	16,70 ccm	89,8
0,2578 g	2 Stunden	18,56 ccm	90,3

Linolsäure, $C_{17}H_{31}COOH$, Molekelgewicht 280,3. Theoretische Jodzahl 181,2. Experimentell gefundene v. Hübl'sche Jodzahl 199,4. Die Säure war ein altes Präparat der Sammlung des pharmazeutischen Institutes.

Bromidbromatmethode:

Säuremenge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Jodzahl
0,2180 g	20 Minuten	30,13 ccm	175,5
0,1966 g	30 Minuten	28,04 ccm	181,0
0,2023 g	2 Stunden	30,24 ccm	189,7
0,1578 g	5 Stunden	26,30 ccm	211,3

[1]) Das Verhalten der Benzoësäure siehe unter Zimmtsäure im Teil II.

Soweit man berechtigt ist, die Resultate dieser wenigen Stichproben zu verallgemeinern, entspricht die Bromidbromatmethode einerseits bei den gesättigten Fettsäuren, andererseits bei den als Glyzeride in den Fetten enthaltenen Säuren mit nur einer Doppelbindung den beiden oben ausgesprochenen Voraussetzungen. Bei der Linolsäure stimmte zwar gleichfalls die bei einer Reaktionsdauer von 30 Minuten erhaltene Jodzahl mit der Theorie überein. Doch muß hier die Methode als unzuverlässig bezeichnet werden, da schon ein geringer Unterschied in der Dauer der Einwirkung die Resultate zu erheblich beeinflußt. Unerwarteterweise war die mit dieser Säure nach fünfstündiger Einwirkung erhaltene Jodzahl der Bromidbromatmethode bedeutend größer als die v. H ü b l 'sche Jodzahl, während die Bromidbromatjodzahl der Oele mit hohem Additionsvermögen selbst nach achtzehnstündiger Einwirkung stets hinter der experimentell gefundenen v. H ü b l ' schen Jodzahl stark zurückblieb. Vielleicht unterliegen die freien Säuren mit mehreren Doppelbindungen bei der Bromierung nach der Bromidbromatmethode neben Additionsreaktionen auch Substitutions- oder Oyxdationsvorgängen.

Als praktisches Ergebnis meiner Versuche, die Bromidbromatmethode der auf Additionsvermögen gegründeten Beurteilung der offizinellen Fette und Oele dienstbar zu machen, geht also hervor, daß die Methode bei Oleum Cacao, Sebum ovile, Adeps suillus und Oleum Olivarum die v. H ü b l 'sche Methode zu ersetzen vermag, daß sie aber bei den Oelen mit hoher Jodzahl, wo ein Ersatz der v. H ü b l 'schen Methode aus Gründen der Kosten- und Zeitersparnis besonders wünschenswert erschien, leider nicht anwendbar ist. Ob sie auch bei anderen Fetten mit niedriger Jodzahl, z. B. dem Kokosfett und dem Butterfett, brauchbare Resultate liefert, muß noch der Versuch entscheiden.

II. Untersuchung von Säuren mit mehrfacher Bindung.

Der rein additionelle Verlauf der Bromierung ungesättigter Terpene mit Hilfe der Bromidbromatmethode einerseits, hatte mir die innere Veranlassung gegeben, die Methode auf dem Gebiete der Fette und Oele zu erproben. Die glatte quantitative Addition des Broms durch Terpene, bei denen die v. H ü b l 'sche Jodadditionsmethode im Stich läßt, andererseits legte es nahe, auch einige andere ungesättigte Verbindungen, die erfahrungsgemäß bei Anwendung der v. H ü b l 'schen Jodadditionsmethode die von der Theorie geforderte Jodmenge nicht absorbieren, auf quantitative Bromierbarkeit nach der Bromidbromatmethode zu prüfen.

Ich beabsichtigte zunächst nur die von Lewkowitsch[1]) in diesem Sinne erwähnten Stoffe Crotonsäure, Maleinsäure, Zimmtsäure und Styrol zu untersuchen; im Laufe der Untersuchungen zog ich jedoch noch einige andere, diesen Stoffen nahestehende, mir leicht zugängliche ungesättigte Verbindungen heran.

Die Ausführung der Bestimmungen war im wesentlichen die gleiche wie bei den Fetten. Nur konnte teilweise der Tetrachlorkohlenstoff in Wegfall kommen, wo wasser- oder auch alkalilösliche Säuren vorlagen. Die zur Bestimmung verwendete Menge wurde immer so gewählt, daß von dem bei Anwendung von 50 ccm Bromidbromatlösung zur Wirkung gelangenden Brom etwa die Hälfte bis drei Viertel absorbiert wurden.

Die Ergebnisse der Bestimmungen waren folgende:

Crotonsäure, $CH_3CH{=}CH{-}COOH$, Molekelgewicht 86,05. Bei Annahme der Addition von 2 Atomen Brom ist 1 ccm $^n/_{10}$ Br = 0,0043025 g Crotonsäure.

Die Crotonsäure der Sammlung war gelblich gefärbt und roch stark und widerwärtig ranzig. Sie wurde aus heißem Wasser umkrystallisiert, wonach sie rein weiße Krystalle bildete und nur noch schwach buttersäureartig roch, und mehrere Tage über Schwefelsäure getrocknet. Schmelzpunkt scharf 71°. Zur Bestimmung wurde sie in Wasser und einigen Tropfen Natronlauge gelöst.

Menge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Crotonsäure
0,12 g	½ Stunde	27,85 ccm	99,85%
0,10 g	15 Minuten	23,18 ccm	99,70%
0,10 g	3 Stunden	23,29 ccm	100,20%

Die Addition des Broms verläuft demnach hier quantitativ und ist nach kurzer Zeit beendet.

Eine praktische Nutzanwendung könnte diese jodometrische Bestimmung der Crotonsäure bei dem quantitativen Nachweis der β-Oxybuttersäure im Harn nach dem Verfahren von Darmstaedter[2]) erfahren. Die β-Oxybuttersäure wird hier unter bestimmten Versuchsbedingungen durch Destillation des vorbereiteten Harns mit Schwefelsäure in Form von Crotonsäure isoliert und alkalimetrisch bestimmt. G. Embden und E. Schmitz erklären zwar in Abderhalden's Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, III, 924—939 die

[1]) l. c.

[2]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1902/1903 (37), 355—362; siehe auch Spaeth, Untersuchung des Harns 1908, 152.

Darmstaedter'sche Methode für völlig unbrauchbar. Es ist jedoch aus ihren Angaben nicht ersichtlich, in welcher Phase der Bestimmung die Fehlerquelle liegt.

Nach Darmstaedter wird die durch Destillation von der Masse der übrigen Harnbestandteile getrennte Crotonsäure in Aether aufgenommen. Der Rückstand der ätherischen Ausschüttelung enthält stets neben Crotonsäure noch einige andere flüchtige Stoffe in mehr oder weniger erheblicher Menge, vor allem p-Kresol, Benzoesäure und Fettsäuren. Zur Entfernung der flüchtigen Fettsäuren läßt Darmstaedter den Rückstand einige Minuten im Sandbad auf 160° erhitzen, dann läßt er ihn zur Beseitigung wasserunlöslicher Stoffe mit Wasser aufnehmen und filtrieren. Im Filtrat wird die Crotonsäure mit $^n/_{10}$ NaOH titriert.

Bei schon früher im hiesigen Institut von anderer Seite ausgeführten Versuchen verflüchtigt sich jedoch beim Erhitzen auf 160° die Crotonsäure größtenteils, was in Anbetracht der Flüchtigkeit der Säure (Siedepunkt 180°) auch gut zu verstehen ist. Diese Maßnahme hat also sicher einen bedeutenden Fehler zur Folge. Sie läßt sich aber völlig umgehen, wenn die Crotonsäure nicht alkalimetrisch, sondern nach der Bromidbromatmethode bestimmt wird, da die vorhandenen Fettsäuren dabei nicht mittitriert werden. Auch Benzoesäure absorbiert kein Brom (siehe weiter unten). Phenole können leicht beseitigt werden, wenn das die Crotonsäure enthaltende Destillat zunächst bei natriumkarbonatalkalischer Reaktion, dann erst bei saurer Reaktion mit Aether ausgeschüttelt wird. Wie Versuche mit mehreren in dieser Weise behandelten normalen Harnen gezeigt haben, wird Brom an der Stelle, wo schließlich die Crotonsäure zur Bestimmung käme, in der Tat nicht nachweisbar absorbiert. Spezielle Versuche mit β-oxybuttersäurehaltigem Harn sollen noch ausgeführt werden.

Maleinsäure, Fumarsäure. Maleinsäure gibt nach Lewkowitsch nach der v. Hübl'schen Methode keine mit der Theorie übereinstimmenden Resultate. Ich unterwarf sowohl diese Säure, als auch die stereoisomere Fumarsäure der Bromierung nach der Bromidbromatmethode. Die Maleinsäure wurde in Wasser gelöst, die Fumarsäure in Wasser unter Zusatz einiger Tropfen Natronlauge.

Säure	Menge	Reaktionsdauer	Bromwert der Brom.-Br.-Lös.	Verbrauch an $^n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ beim Zurücktitrieren
Maleinsäure	0,116 g	¾ Stunde	48,02 ccm $^n/_{10}$ Br	47,81 ccm $^n/_{10}$
Fumarsäure	0,116 g	¼ Stunde	47,78 ccm $^n/_{10}$ Br	47,78 ccm $^n/_{10}$
Fumarsäure	0,116 g	1 Stunde	47,78 ccm $^n/_{10}$ Br	47,78 ccm $^n/_{10}$

Beide Säuren addierten also nach der Bromidbromatmethode kein Brom.

Zimmtsäure, $C_6H_5CH{=}CHCOOH$, Molekelgewicht 148,1. Bei Annahme der Addition von 2 Atomen Brom ist 1 ccm $^n/_{10}$ Br = 0,007405 g Zimmtsäure.

Die Zimmtsäure wurde zur Bestimmung in Wasser unter Zufügen einiger Tropfen Natronlauge gelöst. Beim Ansäuern der vorher wie gewöhnlich mit 50 ccm Bromidbromatlösung versetzten Zimmtsäurelösung mit 30 ccm verdünnter Schwefelsäure, schied sich die Zimmtsäure teilweise in feinster Verteilung wieder aus, ging aber nach kurzem Umschwenken offenbar in Form des bromierten Produktes wieder in Lösung.

Menge	Reaktionsdauer	Verbrauch an $^n/_{10}$ Br	Zimmtsäure
0,1480 g	15 Minuten	19,89 ccm	99,5%
0,1480 g	25 Minuten	19,89 ccm	99,5%

Die glatte quantitative Addition des Broms durch Zimmtsäure könnte eine praktische Anwendung zur Bestimmung von Zimmtsäure und Benzoesäure in einem Gemisch beider Säuren finden.

A. W. K. de Jong[1]) löst zu diesem Zweck das Gemisch in Schwefelkohlenstoff und versetzt mit überschüssiger Lösung von Brom in Schwefelkohlenstoff. Nach 24 Stunden wird das nicht absorbierte Brom mit dem Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand, ein Gemisch von Benzoesäure und Dibromzimmtsäure, wird im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet und gewogen. Aus der Gewichtszunahme läßt sich die Menge der Zimmtsäure berechnen.

Wesentlich einfacher und schneller ließe sich die Zimmtsäure mit Hilfe der Bromidbromatmethode in dem Gemisch bestimmen. Durch Kombination der Resultate einer acidimetrischen Bestimmung des Gemenges — Benzoesäure und Zimmtsäure können unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator gut titriert werden[2]) — und der Bromidbromatmethode, ließe sich dann auch die Menge der Benzoesäure berechnen, auch wenn das Gemisch nicht in absolut trockenem Zustande vorläge. Voraussetzung ist natürlich, daß Benzoesäure, der Einwirkung von Brom nach der Bromidbromatmethode ausgesetzt, kein Brom absorbiert. Dies ist aber, wie der Versuch zeigte, in der Tat der Fall:

---

[1]) Rec. Trav. Chim. des Pays-Bas 28, 342—348 (1909); durch Ztschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 22, 375 (1911).

[2]) Beckurts-Lüning, Die Methoden der Maßanalyse 1911, S. 200.

Menge	Reaktionsdauer	Bromwert der Brom.-Br.-Lös.	Verbrauch an $^{n}/_{10}$ $Na_2S_2O_2$ beim Zurücktitrieren
0,5 g	45 Minuten	49,76 ccm $^{n}/_{10}$ Br	49,71 ccm $^{n}/_{10}$
0,5 g	45 Minuten	49,76 ccm $^{n}/_{10}$ Br	49,71 ccm $^{n}/_{10}$

Beim ersten Versuch wurde die Benzoesäure in 10 ccm Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Natronlauge, beim zweiten Versuch in 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst.

Styracin, Cinnamein. Der quantitative und schnelle Verlauf der Bromaddition bei der Zimmtsäure veranlaßten mich, die Bromidbromatmethode auch bei den Estern der Zimmtsäure, Styracin und Cinnamein, zu erproben, um sie günstigenfalls bei der Beurteilung des Perubalsams heranzuziehen.

Der Ausfall der Resultate war ganz unerwartet. Die Bromierung verlief auch nicht annähernd quantitativ. Die Werte waren überdies von der Reaktionsdauer und anderen unerkannten Einflüssen abhängig.

Styracin, Zimmtsäurestyrylester, $C_6H_5CH{=}CH{-}COOCH_2{-}CH{=}CH.C_6H_5$ oder $C_{18}H_{16}O_2$, Molekelgewicht 264,1. Bei Annahme einer Addition von 4 Atomen Brom entsprächen 1 ccm $^{n}/_{10}$ Br 0,0066025 g Styracin.

Das Styracin der Sammlung wurde, da es unscharfen Schmelzpunkt zeigte, aus heißem absoluten Alkohol umkrystallisiert, und 24 Stunden im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet. Schmelzpunkt 42—43°.

Bei jedem Versuch wurden 0,2 g Styracin verwendet und in 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Die Lösung ging momentan vor sich. 0,2 g Styracin hätten, wenn 4 Atome Brom addiert würden, theoretisch 30,3 ccm $^{n}/_{10}$ Br verbrauchen müssen.

Reaktionsdauer	Verbrauch an $^{n}/_{10}$ Br	Theorie
½ Stunde	17,60 ccm	58%
3 Stunden	19,62 ccm	65%
4 Stunden	25,40 ccm	84%
7 Stunden	23,50 ccm	77%

Cinnamein, Zimmtsäurebenzylester, $C_6H_5CH{=}CH.COOCH_2.C_6H_5$ oder $C_{16}H_{14}O_2$, Molekelgewicht 238,1. 1 ccm $^{n}/_{10}$ Br = 0,011905 g Cinnamein. Zur Bestimmung wurde das Cinnamein in 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst.

Menge	Reaktionsdauer	Verbrauch an Br	Theoret. Verbrauch an Br	Theorie
0,4478 g	½ Stunde	9,47 ccm	37,62 ccm $^n/_{10}$ Br	25%
0,2304 g	5 Stunden	7,45 ccm	19,35 ccm $^n/_{10}$ Br	38,5%

Sorbinsäure, $CH_3 — CH = CH — CH = CH — COOH$, Molekelgewicht 112,1. Die Sorbinsäure der Sammlung wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und resultierte in Form feiner weißer Nadeln vom Schmelzpunkt 130—131°. Die Bestimmung geschah jedesmal mit 0,1 g Sorbinsäure, in 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Theoretisch erfordern 0,1 g Sorbinsäure 35,695 ccm $^n/_{10}$ Br (Addition von 4 Atomen Brom) oder 17,85 ccm $^n/_{10}$ Br (Addition von 2 Atomen Brom).

Reaktionsdauer	Br-Verbrauch	Theorie
1 Stunde	29,30 ccm	82%
6 Stunden	31,74 ccm	89%
1—2 Minuten	28,60 ccm	—

Wie die beiden ersten Versuche zeigen, wird das Brom bei weitem nicht in der von der Theorie geforderten Menge addiert. Zwei Doppelbindungen scheinen also dem quantitativen Verlauf der Reaktion hinderlich zu sein. Auffallend war die bei der Ausführung der Bestimmung gemachte Beobachtung, daß das aus der Bromidbromatlösung durch die verdünnte Schwefelsäure wie üblich in Freiheit gesetzte Brom erst nach 1 bis 2 Minuten sich durch seine typische braungelbe Farbe bemerkbar machte. Diese Erscheinung wurde nur bei der Sorbinsäure beobachtet. Bei allen anderen untersuchten Substanzen entstand die typische Färbung des freien Broms fast momentan nach dem Ansäuern, um zuerst immer stärker zu werden und dann in dem Maße, wie das Brom absorbiert wurde, wieder abzulassen. Das späte Auftreten der Bromfärbung beruht offenbar auf einer überaus schnellen Addition am Anfang der Reaktion. Wie der dritte Versuch zeigt, geht die Addition in der Tat überaus rasch vor sich, schon nach 1—2 Minuten werden etwa 90% der Brommenge absorbiert, die nach 6 Stunden überhaupt aufgenommen wird. Vielleicht ist dies darauf zurückzuführen, daß in der Sorbinsäure ein System konjugierter Doppelbindungen enthalten ist, und daher die ersten zwei Atome mit besonderer Leichtigkeit addiert werden.

Ich versuchte auch, die Sorbinsäure auf ihr Jodadditionsvermögen nach der v. Hübl'schen Methode zu prüfen. Ich verfuhr dabei wie mit einem trocknenden Oel, ließ also 18 Stunden stehen. Die Substanzmenge betrug wieder 0,1 g. Die beiden blinden Versuche gaben einen mittleren Thiosulfatwert von 59,41 ccm $^n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$.

Die Bestimmung ließ sich jedoch nicht in der üblichen Weise zu Ende führen, da beim Titrieren des nicht absorbierten Jods, nachdem etwa 38,6 ccm $^n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ verbraucht worden waren, die verschwundene Blaufärbung der Jodstärke zuerst fast augenblicklich, dann etwas langsamer immer wieder auftrat. Es spaltete sich offenbar ursprünglich angelagertes Jod bezw. Chlorjod beim Titrieren wieder ab. Nach Verbrauch von etwa 40 ccm $^n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ trat die Blaufärbung erst nach mehreren Minuten wieder auf. Da einer Addition von 2 Atomen Jod durch Sorbinsäure für 0,1 g dieser Säure 17,85 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung entsprechen, beim Verbrauch von etwa 40 ccm $^n/_{10}$ $Na_2S_2O_3$ aber ungefähr so viel Jod gebunden worden war, als etwa 19,4 ccm $^n/_{10}$ Jodlösung entspricht, so ist die Sorbinsäure augenscheinlich nur befähigt zwei Atome Jod unter den Versuchsbedingungen der v. Hübl'schen Methode stabil zu binden. Der ganze Vorgang steht mit der Thiele'schen Theorie der Partialvalenzen in gutem Einklang.

Phenylpropiolsäure, $C_6H_5C{\equiv}C{-}COOH$, Molekelgewicht 146,05. Im Anschluß an die zwei Doppelbindungen enthaltende Sorbinsäure untersuchte ich noch die Phenylpropiolsäure, die eine dreifache Bindung besitzt. Nach Ingle[1]) addiert bei Anwendung der v. Hübl'schen Methode o-Nitrophenylpropiolsäure glatt 2 Atome Jod. Die Bromierung von Phenylpropiolsäure nach der Bromidbromatmethode verläuft in völlig anderem Sinne.

Das Präparat der Sammlung schmolz unscharf zwischen 110—120°. Zuerst aus alkoholhaltigem, dann aus reinem Wasser umkrystallisiert und über Schwefelsäure im Vakuumexsikkator getrocknet, schmolz es ziemlich scharf bei 134°.

Die Bestimmungen wurden mit je 0,12 g der Säure ausgeführt. Zu den ersten drei Versuchen löste ich die Säure in 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff. Lösung trat erst bei gelindem Erwärmen ein. Beim vierten Versuch wurde sie in 10 ccm Wasser mit Hilfe einiger Tropfen Natronlauge in Lösung gebracht. Unter der Annahme, daß Phenylpropiolsäure 4 Atome Brom addiert, entsprechen 0,12 g der Säure 32,9 ccm $^n/_{10}$ Br.

---

[1]) Chem. Centralbl. 1904, II, 508.

Reaktionsdauer	Br-Verbrauch
½ Stunde	34,2 ccm $^n/_{10}$ Br
¾ Stunden	37,8 ccm $^n/_{10}$ Br
7 Stunden	39,3 ccm $^n/_{10}$ Br
5 Minuten	39,6 ccm $^n/_{10}$ Br

Der Bromverbrauch der Phenylpropiolsäure ist also bedeutend größer als die Theorie selbst bei Annahme der Addition von vier Atomen Brom voraussehen läßt. Er hängt sehr von der Reaktionsdauer und anscheinend auch von der Art des Lösungsmittels ab. Neben der Addition spielen sich dabei offenbar auch Substitutionsvorgänge und noch andere Reaktionen ab, die ich vorläufig nur teilweise verfolgt habe.

Ich wurde darauf dadurch aufmerksam gemacht, daß sich nach dem Austitrieren des vierten Versuches, wo kein organisches Lösungsmittel Verwendung fand, aus der farblosen wässerigen Flüssigkeit ein farbloses Oel abschied, das einen starken und eigentümlichen Geruch, etwa nach Pelargoniensaft, hatte und sich nicht in Natronlauge löste.

Zur Herstellung einer etwas größeren Menge dieses Produktes bromierte ich 1,5 g Phenylpropiolsäure mit Bromidbromatlösung in der üblichen Weise eine halbe Stunde lang und entfernte das überschüssige Brom durch tropfenweise zugesetzte konzentrierte Natriumthiosulfatlösung. Die wasserhelle Flüssigkeit machte ich dann mit Natronlauge alkalisch, wobei sich das zunächst braun gefärbte Oel aufhellte und sichtlich teilweise in Lösung ging. Die alkalische Flüssigkeit wurde mit Aether mehrmals ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterließ einen ölartigen Rückstand, der bräunlich gefärbt war, in der Wärme einen stechenden Geruch hatte und in der Kälte das oben beschriebene Aroma besaß. — Nach Beilstein auf Bromgehalt geprüft, färbte es die Flamme intensiv grün. Beim kurzen Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge spaltete es relativ große Mengen von Brom ab. Der Körper ist offenbar unter Abspaltung von Kohlendioxyd und Bromabsorption aus der Phenylpropiolsäure hervorgegangen.

Die ausgeätherte alkalische Flüssigkeit trübte sich nach dem Ansäuern stark, die Trübung verschwand beim Ausschütteln mit Aether vollständig, die ätherische Lösung hinterließ diesmal einen schnell krystallinisch werdenden Rückstand. Er löste sich in Sodalösung und schied sich beim Ansäuern wieder aus. Er trägt also

Säurecharakter. Diese Säure ähnelt in ihren äußeren und Löslichkeitseigenschaften sehr ihrem Ausgangsprodukt. Sie bildet aus Wasser umkrystallisiert feine weiße Nädelchen und schmilzt bei etwa 128°. Mit alkoholischer Kalilauge gekocht, spaltet sie gleichfalls reichliche Mengen Brom ab. Brom scheint also teilweise wenigstens in der Seitenkette enthalten zu sein.

Die weitere Untersuchung der beiden aus Phenylpropiolsäure entstandenen Produkte soll noch erfolgen.

Der zweite Teil der vorliegenden Studie beabsichtigte in erster Linie einen Beitrag zur Kenntnis derjenigen Fälle zu liefern, wo die Bromidbromatmethode zur quantitativen Bestimmung der Additionsfähigkeit ungesättigter Verbindungen verwendbar ist, die v. Hübl'sche Jodadditionsmethode dagegen versagt, wie dies bei gewissen Terpenen der Fall ist. In dieser Hinsicht zeigten also Crotonsäure und Zimmtsäure ein positives Ergebnis. Der glatte und quantitative Verlauf der Bromaddition durch diese Säuren berechtigt zu der Annahme, daß auch noch andere ungesättigte Verbindungen quantitativen Bestimmungen durch Bromierung zugänglich sein werden, bei denen die Jodierung nicht anwendbar ist. Allerdings zeigt sich schon in den wenigen Versuchen, daß, ebenso wie bei dem v. Hübl'schen Verfahren und den verwandten Methoden (Wijs, Hanus, Waller)[1], auch bei der Bromidbromatmethode für die Ausführbarkeit der Bestimmung im Einzelfalle der Gesamtcharakter der zu bestimmenden Substanz maßgebend ist, wenn auch häufig für beide Methoden nicht im gleichen Sinne. Auch hier spielen offenbar strukturelle Eigentümlichkeiten, wie Vorhandensein und Lage stark negativer Radikale (Fumarsäure, Maleinsäure mit zwei der Aethylenbindung benachbarten Karboxylgruppen addieren nicht), Zahl der Doppelbindungen (Styracin addiert unvollkommen), sterische Verhältnisse (Cinnamein addiert nur sehr wenig) eine bedeutende Rolle.

---

[1]) Ingle l. c.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Beiträge zur Kenntnis des Peristaltins.

Von A. Tschirch und L. Monikowski.

(Eingegangen den 4. I. 1912.)

Das von der Erfinderin, der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel, in den Handel gebrachte Peristaltin wird nach einem durch Patent geschützten Verfahren aus Cascara Sagrada, der Rinde von Rhamnus Purshiana gewonnen[1]). Es hat sich als ein sicher wirkendes Abführmittel erwiesen, das auch subkutane Applikation erlaubt.

Dem Wunsche der Fabrik nach einer chemischen Untersuchung des Präparates haben wir um so lieber entsprochen, als sich schon durch eine vorläufige orientierende Untersuchung zeigte, daß auch dieses Präparat in die Gruppe der Anthrachinonmittel gehört, aber keine freien Anthrachinone enthält.

Das Peristaltin bildet ein gelbliches, amorphes, leichtes Pulver, das etwas hygroskopisch ist. Es löst sich glatt in Wasser, Eisessig, Alkohol, teilweise in Aceton; unlöslich ist es in Essigäther, Benzol, Toluol, Aether, Chloroform, Xylol, Ligroin, Petroleumäther.

Peristaltin schmeckt etwas bitter. Es reduziert in der Kälte Fehling'sche Lösung. Die wässerige Lösung zeigt keine Bornträger-Reaktion. Die wässerige Lösung mit Schwefelsäure angesäuert und dann mit Bensol ausgeschüttelt, färbt das letztere gelb. Die gelbe Benzollösung färbt das damit geschüttelte Ammoniak gelblich-rosa.

Wird Peristaltin in Gegenwart von Benzol mit 5% Schwefelsäure gekocht, so erhält man eine gelbe Benzollösung, die mit Ammoniak ausgeschüttelt letzteres kirschrot färbt.

Wird Peristaltin in Wasser gelöst und mit frischer Hefe versetzt, so tritt starke Gärung ein.

Die wässerige Lösung des Peristaltins gibt mit Bleizucker oder Bleiessig versetzt keine Fällung.

Um stickstoffhaltige Verbindungen nachzuweisen, haben wir die bekannte Methode von Lassaigne[2]) angewendet; sie versagte

---

[1]) Vergl. Vierteljahrsschr. f. prakt. Pharmazie 1910 S. 9 und 324.

[2]) Compt. rend. 16 (1894), 387.

aber. Dann haben wir versucht nach der Methode von Tschirch und Stevens[1]) den Stickstoff zu ermitteln, aber auch mit negativem Resultat. Peristaltin ist also stickstofffrei.

Bei der polarimetrischen Untersuchung einer 0,25%igen Peristaltinlösung konnte keine deutliche Ablenkung der Polarisationsebene festgestellt werden.

Pentosen.

Eine kleine Menge Peristaltin wurde in einem Kölbchen mit verdünnter Salzsäure der Destillation unterworfen. Das Destillat wurde, um das in ihm enthaltene Furfurol nachzuweisen, wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt und dies dann freiwillig bis auf ein sehr kleines Volumen verdunsten gelassen. Der Rückstand wurde in etwas starkem Alkohol aufgelöst und dazu einige Tropfen farbloses Anilin und endlich fünf Tropfen konzentrierte Salzsäure hinzugefügt. Es tritt Rotfärbung ein.

Nachdem somit eine Pentose qualitativ nachgewiesen war, haben wir die Pentosen nach der Vorschrift von Flint und Tollens quantitativ bestimmt. Die Bestimmung ergab einen Gehalt von 2,06%.

Hydrolyse des Peristaltins.

Die Substanz wurde mit 5% Schwefelsäure fünf Stunden lang in Gegenwart vom Benzol hydrolysiert. Das stark gefärbte Benzol wurde mit 3% Ammoniak ausgeschüttelt und die rot gefärbte ammoniakalische Flüssigkeit bis zur sauren Reaktion mit Salzsäure versetzt. Dabei schied sich ein brauner Körper in sehr geringen Mengen ab. Die saure Flüssigkeit wurde mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung zur Trockne destilliert. Der Rückstand, mit der Bornträger - Reaktion geprüft, gab ein negatives Resultat. Die von der Hydrolyse stammende wässerige Flüssigkeit reduzierte Fehling'sche Lösung und gab ein Osazon.

Hydrolyse mit Wasserdampf.

Da die oben angeführte Methode der Hydrolyse für größere Quantitäten nicht geeignet ist, haben wir anstatt der Schwefelsäure Wasserdampf angewendet.

Die wässerige Lösung des Peristaltins wurde mit Wasserdampf destilliert und das gelbgefärbte Wasserdampf-Destillat in mehreren Portionen mit Aether ausgeschüttelt, wobei der gelbe Farbstoff

---

[1]) Schweizer. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1905, 31.

vollständig in Aether überging. Der Aether wurde konzentriert und Hydrolyse-Präparat 1 genannt.

Der Rückstand der Wasserdampf-Destillation wurde unverdünnt kalt mit Aether extrahiert, der Aether abdestilliert und der gesamte Rückstand in Essigäther gelöst. — Hydrolyse-Präparat 2.

Die mit Aether erschöpfte wässerige Lösung wurde mit Schwefelsäure versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzollösung konzentriert bildete Hydrolyse-Präparat 3.

Die von Benzol getrennte wässerige Lösung wurde mit Wasser versetzt und die dabei gebildete Fällung gesammelt und als Hydrolyse-Präparat 4 bezeichnet.

Das Filtrat davon wurde mit Benzol ausgeschüttelt und die Benzollösung eingetrocknet. Der Rückstand krystallisiert zum größten Teil in makroskopischen Krystallen. Die Gesamtmenge ist nur gering. In Essigäther aufgenommen bildet sie Hydrolyse-Präparat 5.

Die von Benzol abgetrennte Lösung wurde noch kalt mit Essigäther ausgerührt. Die konzentrierte Essigätherlösung bildet Hydrolyse-Präparat 6.

Die von Essigäther und Schwefelsäure befreite wässrige Lösung wurde mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Der Niederschlag wurde nach der Entbleiung als Hydrolyse-Präparat 7 bezeichnet.

Das Filtrat vom Bleiessig-Ammoniak-Niederschlag wurde vom Ammoniak und teilweise auch vom Ammonacetat befreit und zum Sirup eingedunstet. Dies ist Hydrolyse-Präparat 8.

Von allen acht Hydrolyse-Präparaten ergaben die Bornträger-Reaktion nur das Präparat 2 und das Präparat 5. Die übrigen färbten bei der Bornträger-Reaktion das Ammoniak gelb oder braun, oder ließen es ganz farblos wie Präparat 8.

Isolierung der Anthrachinonderivate.

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung dieser Produkte wurden die Hydrolyse-Präparate 2 und 5 verwendet.

Nach der Trennung von dem auskrystallisierten Körper (A) wurde die dickflüssige Lösung sehr stark eingeengt und mit starkem Alkohol aufgenommen. Dann wurde die alkoholische Lösung in mehrere Portionen geteilt und unter Umrühren in viel Wasser gegossen. Die Flüssigkeit trübte sich stark und nach einigen Stunden setzte sich ein voluminöser Niederschlag ab. Dieser Niederschlag wurde gesammelt und mit dem Körper (A) zusammen verarbeitet.

Trennung der Anthrachinonderivate.

Der so gewonnene Körper (A) wurde in konzentriertem Alkohol zur Krystallisation gebracht. Bei der Krystallisation konnte man bemerken, daß ein Teil der Substanz sich leichter, der andere dagegen sich schwer löste. Schon daraus war der Schluß zu ziehen, daß es sich hier um ein Gemisch handelte. Die gesamte Substanz wurde in 5%iger Sodalösung unter Erwärmung zum Auflösen gebracht; die Lösung färbte sich stark rot. Nach 24 Stunden fiel ein gelber Körper aus, die Chrysophansäure, und die darüber stehende Flüssigkeit blieb noch stark rot gefärbt. Den gelöst bleibenden Körper nannten wir Cascarol (s. weiter unten).

Chrysophansäure (rohe).

Der gelbe Körper, der die Chrysophansäure darstellte, wurde zuerst aus Chloroform und dann so lange aus Alkohol krystallisiert, bis man einen Schmelzpunkt von 175° erhielt.

Die so erhaltene Chrysophansäure wird hier wie beim Rhabarber von einer methoxylhaltigen Substanz begleitet, welche Hesse[1]) als Methylchrysophansäure betrachtete. Gilson[2]) fand eine andere begleitende Substanz, die von Methylchrysophansäure verschieden ist, und nannte sie Rheochrysidin. Erst Oesterle und Johann[3]) haben den Körper richtig charakterisiert. Sie wiesen nach, daß der methoxylhaltige Begleiter der Chrysophansäure ein Emodinmonomethyläther ist.

Die Rohchrysophansäure wurde daher nach der Methode von Oesterle und Johann mit konzentrierter Schwefelsäure verseift. Eine kleine Menge derselben wurde mit konzentrierter Schwefelsäure eine halbe Stunde auf 160° erwärmt. Die heiße rotgefärbte Schwefelsäure wurde nach dem Erkalten auf Eis gegossen. Es schied sich ein grüngelber Körper ab.

Chrysophanol (reine Chrysophansäure).

Der abgeschiedene Körper wurde in heißer 5%iger Sodalösung gelöst. Nach eintägigem Stehen fiel die Chrysophansäure aus, und das nach der Verseifung des Monomethyläthers zurückgebliebene Emodin ging in Lösung. Das ausgeschiedene Chryso-

---

[1]) Hesse, Ann. d. Chem. 309 (1899), 35.

[2]) Gilson, Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie XIV. (1905), 492.

[3]) Oesterle u. Johann, Arch. d. Pharm. 248, 6. bis 7. Heft, 1910.

phanol konnten wir wegen der kleinen Menge, die wir erhielten, nur einmal aus Alkohol zur Krystallisation bringen. Es krystallisierte in glänzenden Blättchen, die den Schmelzpunkt von 193 bis 194° zeigten.

Emodin.

Die von der Isolierung der Chrysophansäure stammende rotgefärbte Sodalösung wurde mit Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion versetzt.

Aus der sauren Lösung fiel das Emodin in sehr kleinen Mengen aus; es wurde zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und zeigte nun den Schmelzpunkt von 236°. Es war Frangula-Emodin.

Cascarol.

Die nach der Ausfällung der rohen Chrysophansäure erhaltene rotgefärbte Sodalösung, in der sich das Cascarol befand, wurde mehrmals filtriert, bis die Flüssigkeit ganz klar geworden war. (Die Chrysophansäure scheidet sich nur langsam ab.) Dann wurde sie mit verdünnter Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Bei dieser Operation fiel ein gelber Körper aus. Die Flüssigkeit samt dem Körper wurde erwärmt und stehen gelassen. Dann wurde die ausgeschiedene Substanz auf einem Filter gesammelt, gewaschen, getrocknet und aus reinem Pyridin einmal der Krystallisation unterworfen. Die schön ausgebildeten gelben Nadeln wurden dann mehrmals aus 95%igem Alkohol umkrystallisiert, bis sie den scharfen Schmelzpunkt von 218° zeigten.

Acetat des Cascarols.

Etwa 0,06 g des Cascarols wurden eine viertel Stunde mit Eisessig und Natriumacetat gekocht. Nach dem Erkalten wurde Wasser zugesetzt. Dabei fiel das Acetat aus. Wir haben es einige Male aus Alkohol krystallisiert. Es schmilzt bei 204—205°.

Eigenschaften des Cascarols.

Wenn man die rotgefärbte 5%ige Sodalösung mit Säure fällt und das so erhaltene gelbgefärbte Cascarol auf dem Filter sammelt, erscheint das Filtrat farblos. Dies sei hervorgehoben, als ein Unterschied vom Frangula-(Rheum)-Emodin. Bei letzterem ist das saure Filtrat gelb gefärbt.

Das Cascarol ist in kalter 5%iger Sodalösung nicht löslich. Es löst sich dagegen in der Sodalösung glatt und vollständig beim

Erwärmen auf ca. 70° und fällt dann beim Erkalten und beim Stehen nicht aus.

Das Cascarol löst sich in Aceton, konzentriertem Alkohol, Pyridin, Eisessig; weniger leicht löslich ist es in Chloroform, Benzol, Toluol, Xylol, Aether; unlöslich in Wasser, kalter Sodalösung, Petroleum.

Die Analyse der bei 120° getrockneten Verbindung ergab:

aus 0,0929 g Substanz 0,2278 g CO_2 und 0,0347 g H_2O
aus 0,0819 g Substanz 0,2000 g CO_2 und 0,0315 g H_2O

	Gefunden:		Berechnet für $C_{15}H_{10}O_5$:
C =	66,87	66,67	66,66
H =	4,15	4,27	3,70

Wir haben es also mit einer dem Emodin isomeren Substanz mit niedrigerem Schmelzpunkt zu tun.

Bestimmung der Hexose.

Das Hydrolysepräparat 8, das eine sirupartige Flüssigkeit darstellte, wurde auf Hexosen untersucht. Diese Flüssigkeit wurde mit einer Lösung von Phenylhydrazin und Natriumacetat im Verhältnis 2:3 in 20 Teilen Wasser auf dem siedenden Wasserbade erwärmt. Nach zweistündigem Erwärmen krystallisierte ein braungefärbter Körper aus. Um das so erhaltene Osazon zu gewinnen, wurde es zuerst aus verdünntem Pyridin und dann aus Alkohol mehrmals umkrystallisiert.

Die schön ausgebildeten gelben Nadeln zeigten den Schmelzpunkt von 200°.

Da dieser Schmelzpunkt, sowie die Form der Krystalle, dem Osazon der Rhamnohexose[1]) entsprechen, liegt also Rhamnose vor.

Gewinnung der Substanz II (gelbe Substanz).

Um die gelbe Substanz zu erhalten, wurde der von den Anthrachinonen befreite alkoholwässerige Teil, welcher drei Monate lang gestanden hatte, mit Bleiessig versetzt. Es bildete sich ein gelber Niederschlag. Dieser Niederschlag wurde in Alkohol aufgeschwämmt und mit Schwefelwasserstoff entbleit. Der anfänglich farblose Alkohol färbte sich jetzt gelblich. Dieser gelbgefärbte Alkohol wurde vorsichtig bis zu einem geringen Rückstand abgedampft. Es resultierte in kleinen Mengen ein krystallinischer Körper, daneben setzten sich aber in viel größeren Mengen harzige

[1]) Fischer u. Piloty, Ber. 23, 3104.

Schmieren ab. Um den krystallinischen Körper von den Schmieren zu trennen, wurden kleine Mengen der Alkohollösung auf einem Uhrglas zur Trockne gebracht; das Ganze wurde mit heißem Wasser ausgelaugt, die wässerige Lösung abfiltriert und stehen gelassen.

Der gelbgefärbte Körper krystallisierte in sehr kleinen Mengen aus. Er wurde noch einigemal aus heißem Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt 203—204°. Diese Substanz löst sich glatt in Alkohol, Aether und heißem Wasser. Die Lösung in Schwefelsäure fluoresziert nicht. Die alkalische Lösung ist nicht rot, sondern gelb. Wir haben es also mit einem Farbstoff einer anderen Gruppe zu tun. Die Menge reichte für eine weitere Charakterisierung nicht aus.

Nitrierung des Peristaltins.

Da aus unserer Untersuchung des Peristaltins ersichtlich wurde, daß wir es hier mit einem Gemisch von Anthrachinonderivaten zu tun haben, versuchten wir dieselben als Nitroderivate zu trennen. Um die Trennung durchzuführen, haben wir folgende Versuche angestellt.

Versuch I. 50 g Peristaltin wurden mit 300 ccm Salpetersäure (spez. Gew. 1,40) übergossen und einige Stunden lang stehen gelassen. Diese Lösung wurde bis zur Hälfte des Volumens abdestilliert; hierbei schied sich schon in der Wärme ein gelber Körper ab. Dieser wurde als A bezeichnet. Dann wurde die Flüssigkeit weiter abdestilliert und in der Kälte stehen gelassen. Es schied sich ein Körper ab, der als B bezeichnet wurde. Die Flüssigkeit wurde weiter eingeengt und der ausgeschiedene Körper als C bezeichnet. Endlich wurde der Rest dieser Flüssigkeit auf ein kleines Volumen gebracht. Es krystallisierte reichlich Oxalsäure aus. Die so erhaltenen Körper A, B, C waren Gemische, die aus Tafeln, Nadeln und Drusen bestanden. Deshalb haben wir alle diese drei Abscheidungen zusammengebracht und weiter versucht dieselben zu trennen.

Da man unter dem Mikroskop beobachten konnte, daß die Nadelform in Wasser leichter löslich war, wurde das Nitroprodukt auf ein Filter gebracht und mit etwa 2 Liter Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde bis zur Trockne eingedampft und der nach dem Abdampfen zurückgebliebene Körper aus Salpetersäure (spez. Gew. 1,500) zur Krystallisation gebracht. Es krystallisierte aber ein Gemisch aus. Der auf dem Filter zurückgebliebene Körper wurde auch aus Salpetersäure umkrystallisiert. Es krystallisierte aber auch hier ein Gemisch.

Versuch II. 30 g Peristaltin wurden in 300 ccm Salpetersäure (spez. Gew. 1,40) gelöst und fast bis zur Trockne eingedampft. Als Resultat bekamen wir eine krystallinische Masse, die vorwiegend aus Oxalsäure bestand.

Versuch III. 30 g Peristaltin wurden mit 300 ccm Salpetersäure (spez. Gew. 1,40) zusammengebracht und einen Tag stehen gelassen. Es schied sich ein Körper ab. Nach der Krystallisation aus Eisessig erhielten wir ein aus verschiedenen Krystallformen bestehendes Produkt. Das klare Filtrat wurde mit 300 ccm Wasser versetzt und wiederum stehen gelassen. Es fiel ein Körper aus, der dieselben Krystallisationsverhältnisse zeigte wie der erste.

Die beschriebenen Versuche gaben also keine positiven Resultate. Wir konnten nur eine annähernde Auswertung des Peristaltins ausführen.

Uebersicht über die annähernde Auswertung des Peristaltins.

30 g Peristaltin wurden in 300 ccm Salpetersäure (spez. Gew. 1,40) gelöst und bis auf ⅓ Vol. abgedampft. Nach dem Erkalten wurde diese Flüssigkeit stark mit Wasser verdünnt und zwei Tage lang stehen gelassen. Nach dieser Zeit fiel ein gelber amorpher Körper aus, der auf einem gewogenen Filter gesammelt und mit Wasser so lange gewaschen wurde, bis das letztere rein rot abzufließen begann. Dann wurde dieser Körper getrocknet und gewogen. 30 g Peristaltin liefern 2,14 g Nitroprodukte. Auf Prozente berechnet konnten wir demnach aus dem Peristaltin 7,1% Nitroprodukte erhalten.

Versuche zur Isolierung des freien Glykosids.

Trockenes Peristaltin wurde mit Aether mehrmals ausgekocht. Der Aether färbte sich nicht und nach Verdampfung hinterließ er keinen Rückstand.

Peristaltin wurde mit Aceton so lange ausgekocht, bis das frisch zugesetzte Aceton sich nicht mehr färbte. Auf diese Art wurde das Peristaltin etwa 15mal behandelt. Die sämtlichen Acetonauszüge wurden bis auf ein sehr kleines Volumen abdestilliert und der Rückstand zur Trockne gebracht. Der eingetrocknete Acetonauszug ist aschefrei und reduziert Fehlingsche Lösung. Die Elementaranalyse, die nur als Vergleichanalyse zu betrachten ist, wurde sc ausgeführt, daß wir den sehr hygroskopischen Rückstand des Acetonauszuges schnell in ein Röhrchen brachten und dasselbe zuschmolzen.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

aus 0,2334 g Substanz 0,3688 g CO_2 und 0,1428 g H_2O
aus 0,3614 g Substanz 0,5760 g CO_2 und 0,2108 g H_2O

Gefunden:

C =	43,09	43,46
H =	6,79	6,48

Der mit Aceton ausgekochte Peristaltinrückstand läßt sich leicht pulverisieren und ist weniger hygroskopisch als der Acetonauszug. Gelöst in Wasser reduziert er Fehling'sche Lösung. Die Aschenbestimmung ergab, daß es 0,98% Mineralsalze enthält.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

aus 0,1812 g Substanz 0,2634 g CO_2 und 0,1100 g H_2O

Gefunden:
C = 39,69
H = 6,74

Die beiden Acetonprodukte wurden schließlich nach der gleichen Methode wie Peristaltin selbst nitriert.

2 g des Rückstandes des Acetonauszuges lieferten 0,04 g Nitroprodukte, was auf Prozente berechnet 2% ergibt. 2 g des Acetonrückstandes lieferten 0,10 g Nitroprodukte, was auf Prozente berechnet 5% ergibt. In dem in Aceton unlöslichen Teile befinden sich also mehr Anthrachinonderivate wie in dem löslichen Teile.

Das Glykosid ließ sich in reiner Form nicht isolieren.

Darstellung des Osazons direkt aus dem Peristaltin.

Die hygroskopische Beschaffenheit, sowohl wie die Fähigkeit des Peristaltins die Fehling'sche Lösung schon in der Kälte zu reduzieren, zeigte, daß wahrscheinlich noch eine beträchtliche Menge einer freien Hexose vorhanden war.

5 g Peristaltin wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 3 g Phenylhydrazin und 4,5 g Natriumacetat in 30 ccm zusammengebracht und erwärmt. Es fiel ein braun gefärbter Körper aus, das Peristaltin aber wurde in diesem Falle nicht hydrolysiert: Die Bornträger-Reaktion gab ein negatives Resultat. Die Menge des so erhaltenen Rohosazons betrug 1,43 g. Die Gesamtmenge des reinen Osazons betrug 0,93 g. Der Schmelzpunkt des Osazons lag bei 208°.

Quantitativer Gärversuch der freien im Peristaltin vorhandenen Hexose.

Wie aus dem Obigen hervorgeht, wurde in dem Peristaltin eine freie Hexose gefunden. Da diese Hexose stark gärungsfähig war, so haben wir quantitative Gärversuche angestellt.

Alle Versuche, sowohl diejenigen, die mittelst eines speziell konstruierten Apparates ausgeführt wurden, wie die, bei denen wir uns eines Lohnstein'schen Apparates bedienten, ergaben mindestens 20% Hexose.

Kolorimetrische Bestimmung der Anthrachinonderivate.

Die Bestimmung der Antrachinone des Peristaltins wurde nach folgender Methode ausgeführt:

1 g Peristaltin wurde in Gegenwart von Benzol mit 5% Schwefelsäure gekocht. Das Benzol färbte sich dabei stark gelb. Diese Operation wurde so lange wiederholt, bis das immer frisch aufgegossene Benzol sich nicht mehr färbte. Dann wurde die Benzollösung mit verdünnter Kalilauge ausgeschüttelt und die Bestimmung der so gelösten Anthrachinone im Kolorimeter von Wolf ausgeführt. Die Bestimmung ergab einen Gehalt von 1,16% Anthrachinone. Da aber bei der Hydrolyse unlösliche Spaltungs- und Umsetzungsprodukte entstehen, gibt diese Bestimmung kein ganz klares Bild.

Die bei der Hydrolyse entstandenen Nigrine wurden teils mit Kali verschmolzen, teils mit Salpetersäure (1,40) nitriert. Beide Proben gaben aber weder Bornträger- noch Chrysaminsäure-Reaktion.

Spektralanalysen.

Cascarol. Dünne Schichten einer Lösung des Cascarols in konzentrierter Schwefelsäure besitzen eine kirschrote Farbe mit einem Stich ins Gelbe. Bei sehr dünner Schicht sieht man zwei matte, schlecht begrenzte Bänder. Das erste liegt zwischen $\lambda = 0{,}530\ \mu$ und $\lambda = 0{,}555\ \mu$, das zweite zwischen $\lambda = 0{,}490\ \mu$ und $\lambda = 0{,}510\ \mu$. Schon bei geringer Erhöhung der Schichtendicke verschmelzen die beiden Bänder zu einem breiten Bande zwischen $\lambda = 0{,}490\ \mu$ und $\lambda = 0{,}550\ \mu$. Dieses Band verbreitert sich bei weiterer Erhöhung der Schichtendicke nur wenig gegen Rot, wird aber dunkler. Nunmehr tritt Trübung des Blau ein, das Band verschmilzt schließlich mit der Endabsorption. Dicke Schichten lassen nur Rot und Orange durch.

Die Ammoniaklösung des Cascarols ist rein kirschrot. Schon bei dünnen Schichten tritt ein deutliches, nicht scharf begrenztes Band zwischen $\lambda = 0{,}490\ \mu$ und $\lambda = 0{,}570\ \mu$ hervor, welches sich bei Erhöhung der Schichtendicke nach beiden Seiten etwas verbreitert, sehr dunkel wird und dann undeutlich begrenzt von $\lambda = 0{,}470\ \mu$ bis $\lambda = 0{,}499\ \mu$ reicht. Bei dieser Schichtendicke wird noch Blau zwischen $\lambda = 0{,}420\ \mu$ und $\lambda = 0{,}460\ \mu$ gut durchgelassen. Allmählich aber wird das Blau getrübt, die Endabsorption verschmilzt schließlich mit dem Bande und dicke Schichten lassen nur Rot zwischen $\lambda = 0{,}600\ \mu$ und $\lambda = 0{,}660\ \mu$ durch.

Reine Chrysophansäure (Chrysophanol). Eine verdünnte Lösung der Chrysophansäure in konzentrierter

Schwefelsäure besitzt eine rein kirschrote Farbe. Bei sehr dünner Schicht sieht man drei Bänder. Das erste Band ist ziemlich matt und liegt im Gelb zwischen $\lambda=0{,}590\,\mu$ und $\lambda=0{,}610\,\mu$, das zweite Band von $\lambda=0{,}520\,\mu$ bis $\lambda=0{,}545\,\mu$, das dritte Band von $\lambda=0{,}480\,\mu$ bis $\lambda=0{,}505\,\mu$. Alle drei Bänder sind matt und nicht gut begrenzt. Bei Erhöhung der Schichtendicke erscheint der Raum zwischen dem zweiten und dritten Bande getrübt. Alle Bänder sind dunkler geworden. Das erste Band ist jetzt am dunkelsten um $\lambda=0{,}600\,\mu$; Blau, Grün und Rot wird durchgelassen. Bei weiterer Erhöhung der Schichtendicke verschmilzt Band 2 und 3 zu einem dunklen Bande, welches von $\lambda=0{,}480\,\mu$ bis $\lambda=0{,}550\,\mu$ reicht. Band I hat sich ebenfalls verbreitert und reicht jetzt von $\lambda=0{,}580\,\mu$ bis $\lambda=0{,}620\,\mu$. Das Blau ist getrübt. Die Endabsorption verschmilzt schließlich mit dem Bande. Jetzt erscheint auch das Grün getrübt und schließlich verschmilzt auch Band I und III. Dicke Schichten lassen nur Rot zwischen $\lambda=0{,}630\,\mu$ und $\lambda=0{,}680\,\mu$ durch.

Chrysophansäure ist in Ammoniak sehr schwer löslich, gibt daher nur eine matt kirschrote Lösung, bei der das Band der Bornträger'schen Reaktion[1]) zwischen $\lambda=0{,}490\,\mu$ und $\lambda=0{,}560\,\mu$ undeutlich begrenzt hervortritt, bei Erhöhung der Schichtendicke dunkler wird, und nun von $\lambda=0{,}480\,\mu$ bis $0{,}580\,\mu$ reicht, um bei einer Schichtendicke von 120 mm mit der Endabsorption zu verschmelzen.

Dicke Schichten lassen nur Rot zwischen $\lambda = 0{,}610\,\mu$ und $\lambda = 0{,}670\,\mu$ durch.

Emodin (Frangula-Emodin aus der Verseifung erhalten) gelöst in konzentrierter Schwefelsäure. Eine sehr verdünnte Lösung zeigt bei dünner Schichtendicke zwei Bänder. Das eine liegt von $\lambda=0{,}485\,\mu$ bis $\lambda=0{,}510\,\mu$, das zweite von $\lambda=0{,}520\,\mu$ bis $\lambda=0{,}550\,\mu$. Beide Bänder verschmelzen bei Erhöhung der Schichtendicke rasch zu einem dunklen Bande, das von $\lambda = 0{,}480\,\mu$ bis $\lambda = 0{,}550\,\mu$ reicht. Bei dieser Schichtendicke wird Blau, Gelb, Grün und Rot durchgelassen. Schließlich verschmilzt das Band mit der Endabsorption und reicht nunmehr bis $\lambda = 0{,}560\,\mu$. Alsdann tritt ein sehr mattes Band um $\lambda = 0{,}600\,\mu$ auf (welches vielleicht von Spuren Chrysophansäure herrührt?). Bei weiterer Erhöhung der Schichtendicke wird es immer deutlicher und reicht schließlich von $\lambda = 0{,}590\,\mu$ bis $\lambda = 0{,}610\,\mu$. Dann wird es immer dunkler, schließlich tritt Trübung des Grüns ein. Dennoch bleibt das Band gut sichtbar von $\lambda = 0{,}590\,\mu$ bis $\lambda = 0{,}620\,\mu$. Dicke Schichten lassen nur Rot zwischen $\lambda = 0{,}620\,\mu$ und $\lambda = 0{,}710\,\mu$ durch.

---

[1]) Tschirch, Ber. d. D. Pharm. Ges. 1898, S. 174.

Emodin gelöst in Ammoniak. In Ammoniak erscheint das Band der Bornträger'schen Reaktion zwischen $\lambda = 0{,}490\,\mu$ und $\lambda = 0{,}580\,\mu$.

Substanz II (gelb gefärbter Körper). Diese Substanz zeigt keine Bänder im sichtbaren Teile des Spektrums.

Die Lösungen der Nitroverbindungen (Chrysaminsäure und andere nitrierte Anthrachinonderivate) in Ammoniak-Wasser zeigen kirschrote Farbe und ein Band zwischen $\lambda = 0{,}480\,\mu$ und $\lambda = 0{,}590\,\mu$. Dieses Band verschmilzt allmählich mit der Endabsorption. Dicke Schichten lassen nur Rot durch.

Die Nitroverbindungen in reinem Ammoniak gelöst besitzen eine gelbrote Farbe. Die Lösung zeigt keine Bänder, sondern nur eine allmählich gegen Rot vorrückende Endabsorption. Dicke Schichten lassen nur Rot durch.

Die Ergebnisse der Peristaltinanalyse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Freie Anthrachinonderivate, Chrysophanol oder Frangula-Emodin konnten nicht nachgewiesen werden. Ebenso konnten wir stickstoffhaltige Verbindungen nicht nachweisen. Dagegen fanden wir in Form von Glykosiden gebundene Anthrachinonderivate. Das Glykosidgemisch lieferte hydrolysiert einerseits Rhamnose andererseits Cascarol, Chrysophanol, Emodinmonomethyläther. Die zwei letztgenannten Körper kommen nur in äußerst kleinen Mengen als Begleiter vor. Es entstehen bei der Hydrolyse des Peristaltins außerdem Nigrine als sekundäre Produkte.

Die kolorimetrische Bestimmung der bei der Hydrolyse entstehenden faßbaren Anthrachinonderivate ergab einen Gehalt von 1,16% auf Emodin bezogen.

Von den oben genannten Produkten abgesehen ergab der Analysenbefund noch andere Stoffe und zwar:

1. einen gelben Farbstoff, der nur in minimen Mengen vorkommt, und deswegen nicht genauer untersucht werden konnte,

2. eine aus der Pflanze stammende freie gärungsfähige Hexose, mindestens 20% des Peristaltins.

3. Pentosen 2%,

4. etwa 0,5% Asche und 4,2% Wasser.

Die bei der Nitrierung entstandenen Nitroprodukte (von Chrysaminsäurecharakter), die 7% betrugen, lassen, wenn wir bei anderer Gelegenheit gemachte Erfahrungen berücksichtigen, auf etwa 14% Anthrachinonderivate schließen.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

---

95. Ueber den Harzbalsam von Abies Cephalonica.

Von Emmanuel J. Emmanuel.

(Eingegangen den 4. I. 1912.)

Abies Cephalonica findet sich besonders auf dem Berge Aenos der Insel Cephalonia von Griechenland, wo sie einen schönen dichten Wald bildet.

Bei dieser Tanne fließt aus künstlichen Einschnitten in die Rinde oder natürlichen Wunden Balsam aus, der einen eigentümlich aromatischen Geruch und einen etwas bitteren Geschmack hat. Diesen Balsam schaben die Bauern mit ihren Messern ab oder sie machen einen Einschnitt mit dem Beil der Art, daß eine konkave Oeffnung nach unten zu entsteht. In dieser sammelt sich der ausfließende Balsam und kann leicht herausgenommen werden. Derselbe dient als Volksheilmittel entweder als Abführmittel in Pillenform innerlich, oder als Salbe äußerlich gegen Hautkrankheiten. Auch Pflaster werden damit hergestellt.

Dieser Balsam ist wegen des umständlichen Sammelns ziemlich teuer und wird häufig durch den im Ueberfluß gewonnenen Balsam von Pinus halepensis verfälscht, der zur Harzwein-Herstellung benützt wird.

Der Balsam ist noch keiner Untersuchung unterworfen worden.

Das Rohprodukt.

Der Balsam aus Abies Cephalonica ist graugelb, von der Konsistenz dickflüssigen Honigs, er riecht angenehm terpentinartig, der Geschmack ist etwas bitter und aromatisch. Unser Muster enthielt mechanische Beimengungen von Holzteilchen, Rindenstückchen, Nadeln, Laub usw.

Eine Aetherlösung des Harzes rötete blaues Lackmuspapier, woraus man auf die Anwesenheit von Harzsäuren schließen durfte.

Das Harz löste sich in Alkohol, Aether, Aceton, Chloroform, Benzol, Toluol, Pyridin. In Methylalkohol lösten sich nur 95%. In Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff wurde es nicht ganz gelöst, sondern zeigte weißliche Flocken. In Petroläther war es schwer löslich, und es bildeten sich weiße Wolken. In Eisessig war es sehr schwer löslich.

Säure- und Verseifungszahlen des Rohharzes.

Säurezahl:

a) direkt	111,16—116,76
Im Mittel aus vier Bestimmungen	113,54
b) indirekt	123,48—130,20
im Mittel aus vier Bestimmungen	128,31

Verseifungszahl:

a) kalt	130,48—141,12
im Mittel aus vier Bestimmungen	137,06
b) heiß	126,84—209,72
im Mittel aus vier Bestimmungen	157,54

Gang der Untersuchung des Rohharzes.

Das Harz wurde in Aether gelöst; an mechanischen Beimengungen blieben von 500 g Harz 7,055 g zurück. Also 1,411%. Das klare Filtrat hatte eine gelbe Farbe.

Ausschüttelung mit Ammonkarbonat.

I. Elatsäure.

Die Aetherlösung des Harzes wurde mit 1% Ammoniumkarbonatlösung 48mal ausgeschüttelt und aus der wässerigen Lösung die Säure mit Salzsäure abgeschieden. Die so abgeschiedene amorphe Harzsäure wog nach dem Trocknen auf dem Tonteller 26,7 g, d. i. 5,2%. Durch wiederholtes Lösen in Aether und Ausschütteln wurde sie rein weiß. Es wurde nun versucht, diese Säure durch verschiedene Lösungsmittel zur Krystallisation zu bringen, aber es wurden keine Krystalle erzielt. Mit alkoholischer Bleiacetatlösung konnte die Säure nicht zerlegt werden, sie bildete ein in Alkohol lösliches Bleisalz, welches durch Essigsäure zerlegt werden konnte. Die Säure hatte den Schmelzpunkt von 124—126° C. und löste sich in Aether, Alkohol, Methyl- und Amylalkohol, Chloroform, Aceton, Eisessig, Benzol, Toluol, Schwefelkohlenstoff, Essigäther und Tetrachlorkohlenstoff, war aber in Wasser unlöslich.

Die Säure wurde Elatsäure genannt, von dem griechischen Worte 'Ελάτη (= Tanne) abgeleitet.

Die Elementaranalyse ergab:

1. 0,1085 g Säure ergaben 0,2699 g CO_2 und 0,0827 g H_2O.
2. 0,0970 g Säure ergaben 0,2410 g CO_2 und 0,0740 g H_2O.
3. 0,0940 g Säure ergaben 0,2335 g CO_2 und 0,0725 g H_2O.

Der Prozentgehalt beträgt somit:

	1.	2.	3.	im Mittel:	Berechnet für die Formel $C_8H_{12}O_2$:
C =	67,84	67,86	67,74	67,746	68,57
H =	8,46	8,47	8,56	8,503	8,57

Das Molekulargewicht wurde zu 167,7 und 163 (Mittel 165,35) ermittelt, bei Anwendung der Siedepunktsmethode (nach Landsberger) mit Hilfe von absolutem Alkohol (Mol.-Gew. $C_8H_{12}O_2 = 140$).

Säurezahl:

a) direkt . . . . 392,0—394,8
im Mittel aus vier Bestimmungen 393,1
b) indirekt . . . . 394,8—397,6
im Mittel aus vier Bestimmungen 396,9

Verseifungszahl:

a) kalt . . . . 403,2—406
im Mittel aus vier Bestimmungen 405,3
b) heiß, aus vier Bestimmungen 411,6

Jodzahl (im Mittel) 47,11
(Die Monojodverbindung der Formel $C_8H_{11}JO_2$ erfordert 47,77% J)
Aus der Titration berechnet . . . . 21,58% K
Die Formel $C_8H_{11}O_2K$ verlangt . . . . 21,91% K
In dem Silbersalz gefunden . . . . 43,07—43,13% Ag
Die Formel $C_8H_{11}O_2Ag$ verlangt . . . . 43,62% Ag
Die Elatsäure ist also einbasisch.

Phytosterinreaktionen:

1. Liebermann'sche Reaktion: Rot, violett, hellbraun, gelb.
2. Salkowski-Hesse'sche Reaktion: H_2SO_4 gelbbraun, braun; $CHCl_3$ rotbraun; keine Tropfenfärbung.
3. Mach'sche Reaktion: Der rotbraune Rückstand veränderte sich nicht.
4. Tschugaeff'sche Reaktion: Gelbbraun; Essigsäure farblos.
5. Hirschsohn'sche Reaktion: Blau, violett, dunkelgrau, braun.
6. Schiff'sche Reaktion: Braungelb.

Ausschüttelung mit Natriumkarbonatlösung.

Nachdem die ätherische Balsamlösung an Ammoniumkarbonat nichts mehr abgab, wurde sie nach dem Waschen mit destilliertem Wasser, mit 3% iger Sodalösung in der gleichen Weise, wie bei den Ammoniumkarbonatausschüttelungen, behandelt. Das Gesamtgewicht der erhaltenen Säure betrug 350 g, also 70% des Rohproduktes. Die alkoholische Lösung der ausgeschüttelten und mit salzsäurehaltigem Wasser zerlegten Säure ließ sich mit alkoholischer Bleiacetatlösung in zwei Komponenten zerlegen, in die ein alkoholunlösliches Bleisalz gebende Elatinsäure und die ein alkohollösliches Bleisalz gebende Elatinolsäure.

Elatinsäure.

Diese Harzsäure löste sich in den bekannten Harz-Lösungsmitteln und hatte einen Schmelzpunkt von 78—80°. Die Lösungen besaßen eine saure Reaktion.

Elementaranalysen.

1. 0,1080 g Substanz gaben 0,299 g CO_2 und 0,0910 g H_2O.
2. 0,1145 g Substanz gaben 0,317 g CO_2 und 0,0965 g H_2O.
3. 0,2530 g Substanz gaben 0,700 g CO_2 und 0,2130 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	3.	im Mittel:	Berechnet für die Formel $C_{12}H_{18}O_2$:
C =	75,50	75,50	75,46	75,49	75,23
H =	9,36	9,36	9,35	9,36	9,04

Das Molekulargewicht wurde zu 179,2 und 208,2 (im Mittel 193,7) ermittelt, bei Anwendung der Siedepunktsmethode mit Hilfe von absolutem Alkohol (Mol.-Gew. $C_{12}H_{18}O_2$ = 194).

Säurezahl:

a) direkt	280,00—282,80
im Mittel aus vier Bestimmungen	281,40
b) indirekt	285,60—288,40
im Mittel aus vier Bestimmungen	287,30

Verseifungszahl:

a) kalt	294,00—296,80
im Mittel aus vier Bestimmungen	296,10
b) heiß, aus vier Bestimmungen	302,40

Jodzahl (im Mittel)	39,37
Die Monojodverbindung der Formel $C_{12}H_{17}JO_2$ erfordert	39,68% J
Aus der Titration berechnet	16,53% K
Die Formel $C_{12}H_{17}O_2K$ verlangt	16,80% K
In dem Silbersalz gefunden	35,82—35,76% Ag
Die Formel $C_{12}H_{17}O_2Ag$ verlangt	35,86% Ag

Die Elatinsäure ist also einbasisch.

Phytosterinreaktionen:

Liebermann'sche Reaktion: Rot, violett, hellbraun, dunkelgelb.

Salkowski-Hesse'sche Reaktion: H_2SO_4 gelbbraun, braun; $CHCl_3$ farblos; Tropfenreaktion: keine Färbung.

Mach'sche Reaktion: Der rotbraune Rückstand ergab eine gelbbraune Flüssigkeit.

Tschugaeff'sche Reaktion: Gelb; Essigsäure farblos.

Hirschsohn'sche Reaktion: Blaubraun, rotbraun, braun.

Schiff'sche Reaktion: Braunrot.

Elatinolsäure.

Diese löste sich in den gewöhnlichen Harzlösungsmitteln aber nur schwer in Petroläther. Sie hatte einen Schmelzpunkt von 118—120°.

Elementaranalysen.

1. 0,1320 g Substanz gaben 0,3387 g CO_2 und 0,1115 g H_2O.
2. 0,1365 g Substanz gaben 0,3475 g CO_2 und 0,1137 g H_2O.
3. 0,2438 g Substanz gaben 0,6205 g CO_2 und 0,2060 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	3.	im Mittel:	Berechnet für $C_8H_{14}O_2$:	$C_9H_{16}O_2$:
C =	69,28	69,43	69,40	69,37	67,60	69,23
H =	9,38	9,24	9,39	9,34	9,86	10,00

Das Molekulargewicht wurde zu 175,3 und 175,8 (im Mittel 175,5) ermittelt, bei Anwendung der Siedepunktsmethode mit Hilfe von absolutem Alkohol (Mol.-Gew. $C_9H_{16}O_2$ = 156).

Säurezahl:

a) direkt . . . . 358,40—361,20
im Mittel aus vier Bestimmungen 360,10
b) indirekt . . . . 361,20—362,60
im Mittel aus vier Bestimmungen 361,50

Verseifungszahl:

a) kalt, aus vier Bestimmungen 369,60
b) heiß . . . . 380,80—383,60
im Mittel aus vier Bestimmungen 382,20

Jodzahl im Mittel 44,95
Die Monojodverbindung der Formel $C_9H_{15}JO_2$ erfordert . . . . 45,03% J
Aus der Titration berechnet . . . . 20,08% K
Die Formel $C_9H_{15}O_2K$ verlangt . . . . 20,10% K
In dem Silbersalz gefunden . . . . 40,92—41,28% Ag
Die Formel $C_9H_{15}O_2Ag$ verlangt . . . . 41,06% Ag

Die Elatinolsäure ist also einbasisch.

Phytosterinreaktionen:

Liebermann'sche Reaktion: Dunkelviolett, dunkelbraun, gelbbraun.

Salkowski-Hesse'sche Reaktion: Gelbbraun, braun; $CHCl_3$ farblos; Tropfenreaktion: keine Färbung.

Mach'sche Reaktion: Der rotbraune Rückstand veränderte sich nicht.

Tschugaeff'sche Reaktion: Rotbraun; Essigsäure farblos.

Hirschsohn'sche Reaktion: Blau, violettbraun, dunkelgrau, braun.

Schiff'sche Reaktion: Braun.

Das ätherische Oel.

Nachdem die ätherische Lösung des Harzes durch Alkali erschöpft war, wurde der Aether abdestilliert, und das ätherische Oel mit Wasserdämpfen überdestilliert. Das Oel wurde mit Kochsalz ausgesalzen und mit Aether durch Ausschütteln im Scheidetrichter vom Wasser getrennt. Der Aether wurde abdestilliert und das Oel mit Chlorcalcium getrocknet. Die Quantität des erhaltenen Oeles betrug 87 g also 17,4%. Es war farblos und leicht beweglich und hatte einen angenehmen terpentinartigen Geruch. Das spezifische Gewicht war 0,9279 (15°), der Siedepunkt 89°. Die Polarisation war — 68° in 200 cm Tub.-Rh. nach Wild. Der Refraktionskoeffizient war 1,4745 bei 13,5° nach Abbe-Pulfrich.

Das Oel konnte in 3 Fraktionen getrennt werden.

I. 89—150° war eine farblose Flüssigkeit, leicht beweglich von terpentinartigem Geruch.

II. 150—155° war auch eine farblose Flüssigkeit von angenehm terpentinartigem Geruch.

III. 155—175° war eine gelbliche Flüssigkeit mit etwas unangenehm empyreumatischem Geruch.

Das Resen.

Nach der Destillation des ätherischen Oeles war der in dem Kolben zurückgebliebene Rest gelblichweiß. Dieses Resen nach der Filtration und Trocknung gewogen betrug 5,2 g, also 1,04 %. In Alkohol gelöst und in Salzsäure enthaltendes Wasser gegossen, lieferte das Resen eine feste Masse. Nach der Entfärbung und Reinigung war das Resen weißer als am Anfang. Es löste sich in Alkohol, Methylalkohol, Chloroform, Aether und Aceton, beim Verbrennen auf Platinblech blieb kein Rückstand. Der Schmelzpunkt lag zwischen 92—96°.

Elementaranalysen.

1. 0,135 g Substanz gaben 0,4132 g CO_2 und 0,1467 g H_2O.
2. 0,211 g Substanz gaben 0,6458 g CO_2 und 0,2292 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	Berechnet für $C_{24}H_{42}O$:
C =	83,48	83,46	83,23
H =	12,00	12,06	12,14

Phytosterinreaktionen:

Liebermann'sche Reaktion: Rotbraun, braun.

Salkowski-Hesse'sche Reaktion: H_2SO_4 dunkelgelb; $CHCl_3$ farblos; Tropfenreaktion: undeutlich.

Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit farblos; Fluoreszenz: nicht vorhanden.

Hirschsohn'sche Reaktion: Braun, dunkelbraun.

Schiff'sche Reaktion: Braun.

Bitterstoff.

Im Filtrate der ersten Fraktionen, welche infolge Ausschüttelung mit Alkali gelblichbraun gefärbt waren und einen bitterlichen Geschmack hatten, war noch ein Bitterstoff enthalten. Dieser gab folgende Reaktionen. Mit Eisenchlorid gab die Lösung einen braunen Niederschlag. Mit Bleizucker einen breiartigen schokoladefarbenen Niederschlag. Mit Gerbsäure erfolgte sogleich kein Niederschlag, aber nach 6 Stunden ein dunkelbrauner.

Trockene Destillation.

114 g Harz wurden in einer geräumigen Retorte durch Erhitzen auf einem Sandbade der trockenen Destillation unterworfen. Die Substanz fing zuerst an sich zu bräunen, blähte sich dann auf und schmolz nach einer kurzen Zeit zu einer zähen Flüssigkeit zusammen. Zuerst destillierten wenige Tropfen Wasser über und dann bei 85—150° ein farbloses, leicht bewegliches, terpentinartig riechendes Oel, welches sauer reagierte. Die Ausbeute war 21 g.

Das bei 150—200° übergehende Destillat war flüssig, gelblich, klar, leicht beweglich, empyreumatisch riechend. Die Ausbeute war 5 g.

Das bei 200—350° übergehende Destillat war strohgelb, von Sirupkonsistenz, empyreumatisch riechend, fluoreszierend. Nach einer kurzen Zeit wurde es gelbbraun. Die Ausbeute betrug 56 g.

Das über 350° übergehende Destillat war dunkelbraun, von Salbenkonsistenz, stärker fluoreszierend, empyreumatisch riechend. Die Ausbeute war 1 g.

In der Retorte blieb Kohle zurück.

In den Fraktionen haben wir Bernsteinsäure nicht nachweisen können.

Allgemeine Ergebnisse.

Das von uns untersuchte Harz von Abies Cephalonica entspricht also folgender Zusammensetzung.

I. In Ammoniumkarbonat lösliche einbasische Säure:
  Elatsäure $C_8H_{12}O_2$ 5,2%
II. In Natriumkarbonat lösliches Säuregemisch . . . 70 %
  a) Mit Bleiacetatlösung fällbare einbasische Säure:
    Elatinsäure $C_{12}H_{18}O_2$
  b) Mit Bleiacetat nicht fällbare einbasische Säure:
    Elatinolsäure $C_9H_{16}O_2$
III. Aetherisches Oel 17,4%
IV. Resen 5,2%
V. Bitterstoff . . . . —
VI. Der Rest sind mechanische Beimengungen.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

Von A. Tschirch.

96. Ueber das kretische Ladanum.

Von Emmanuel J. Emmanuel.

(Eingegangen den 4. I. 1912.)

Nach unseren Nachforschungen leitet sich das Wort Ladanum von dem hebräischen Wort „lôt“ oder „lôdanā“[1]) ab. Die Araber bezeichnen es als „ladsan“, die Perser als „lâdan“ (aus dem Arabischen). Die Griechen haben es λάδανον genannt und daraus ist die eigentliche lateinische Bezeichnung Ladanum entstanden.

Ladanum ist ein altes Arzneimittel, und die Eigenschaften und der Gebrauch dieses Produktes finden sich bei vielen alten Schriftstellern.

Das Ladanum wird von verschiedenen Cistusarten gewonnen. Das von uns untersuchte Ladanum stammte aus Kreta von Cistus creticus. Ueber die Gewinnung des Ladanum berichtet schon Tournefort. Er beschreibt ausführlich die Art und Weise der Gewinnung in Kreta unter Beifügung einer Abbildung des Instruments, das dazu verwendet wird.[2])

In Kreta dient Ladanum jetzt als Volksmittel zur Erweichung von großen und kleinen Geschwüren, dann reibt man auch damit die Krücken der Stöcke ein, damit sie wohlriechend werden. Das Ladanum wird in runde Kuchen geformt und nach Gewicht verkauft, das Kilo zu 5—6 Frs. Früher war es viel teurer, was sich wohl dadurch erklärt, daß es heute, trotz der darauf stehenden Strafe in hohem Grade verfälscht wird, durch Oel, anorganische Substanzen etc. Jedenfalls ist es heute sehr schwer reines Ladanum zu erhalten.

Guibourt, Pelletier, Dieterich, Hirschsohn, Gregor, Babenberg, Johnston und Weiß haben

---

[1]) Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie I., S. 489 u. 491.

[2]) Abgebildet in Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie I., S. 906.

schon das Ladanum untersucht. Wir unternahmen eine weitere Untersuchung um einige Bestandteile dieses Produktes näher zu charakterisieren.

Das Rohprodukt.

Das Ladanum enthielt keine Beimengungen, welche durch Verfälschung hineingekommen waren. Die Farbe war dunkelbraun, die Konsistenz im Winter fest und schwer schneidbar, im Sommer dagegen war es ziemlich weich und klebte daher sehr leicht an den Fingern. Schon bei relativ niedriger Temperatur kommt es zum Schmelzen und wenn die Temperatur noch mehr gesteigert wird, zum Brennen und entwickelt dann einen aromatisch riechenden Rauch. Der Geruch ist eigentümlich angenehm und der Geschmack etwas balsamisch und bitter brennend. Unter dem Mikroskop zeigte es keine Krystalle; die Löslichkeit des Ladanums ist folgende:

Es lösen:

Alkohol	57%
Aether	61%
Aceton	55%
Methylalkohol	42%
Benzol	60%
Chloroform	69%
Toluol	43%
Schwefelkohlenstoff	45%
Eisessig	35%
Tetrachlorkohlenstoff	42%
Pyridin	52%
Amylalkohol	50%
Alkohol + Aether	60%
Petroläther	fast unlöslich
Wasser	unlöslich

Die Asche beträgt 12,06 % und besteht aus Kieselerde, Phosphorsäure, Spuren von Salz- und Schwefelsäure, Eisen, Aluminium, Calcium, Magnesium und Natrium. Offenbar handelt es sich um Staub, der zufällig bei dem Einsammeln mit Riemen damit sich vermischte, denn, da die Drüsenhaare der Pflanze[1]) ein außerordentlich klebriges Sekret abscheiden, haftet der Staub sehr leicht an ihnen.

Gang der Untersuchung.

Extraktion mit Aether.

300 g Ladanum wurden zuerst mit Aether behandelt und die erhaltene ätherische braune Lösung mit 1% iger Sodalösung aus-

---

[1]) Abgebildet in Tschirch, Angew. Anatomie Fig. 210.

geschüttelt. Die filtrierte klare alkalische Lösung wurde unter Umrühren in mit Salzsäure angesäuertes Wasser gegossen zur Gewinnung der Ladanumsäure. Es entstand dabei eine harzige, an den Fingern klebende, rotbraune Schmiere. Die Menge derselben betrug 144 g, also 48%.

Verschiedene Bemühungen dieses Harz in feste Form zu bringen, waren erfolglos. Auch Hinzufügen von alkoholischer Bleiacetatlösung zu der alkoholischen Lösung des Harzes ergab kein günstiges Resultat.

Die durch Ausschütteln mit Soda und Zerlegen erhaltene Harzsäure war rotgelblich, hatte eine weiche Konsistenz und klebte zwischen den Fingern. Der Geruch war ladanumartig angenehm und der Geschmack beißend. Sie löste sich leicht in Alkohol, Aether, Chloroform etc.

Säurezahl:

a) direkt	168,0—170,8
im Mittel aus vier Bestimmungen	169,4
b) indirekt	176,4—182,0
im Mittel aus vier Bestimmungen	178,5

Verseifungszahl:

a) kalt, aus vier Bestimmungen	187,6
b) heiß	190,4—196,0
im Mittel aus vier Bestimmungen	193,2

Extraktion mit Alkohol.

Nach der Filtration des Aethers von der ersten Digestion des Ladanums, wurde der Rückstand mehrmals mit Alkohol extrahiert bis der Alkohol keine Farbe mehr nach dieser Behandlung annahm. Das alkoholische Filtrat wurde eingedampft und in salzsäurehaltiges Wasser gegossen. Wir bekamen so einen hellbraunen Niederschlag zuerst flockig, dann aber harzig. Dieser Niederschlag betrug 51 g, also 17%. Die Farbe war hellbraun. Dieses Harz klebte weniger als das erste zwischen den Fingern. Es löste sich in Alkohol, Aether, Chloroform. Verschiedene Bemühungen, das Harz in feste Form zu bringen, waren auch hier erfolglos.

Säurezahl:

a) direkt	134,4—137,2
im Mittel aus vier Bestimmungen	135,1
b) indirekt	137,2—145,6
im Mittel aus vier Bestimmungen	142,5

Verseifungszahl:

a) kalt	156,8—162,4
im Mittel aus vier Bestimmungen	159,9
b) heiß	159,6—170,8
im Mittel aus vier Bestimmungen	163,8

Aetherisches Oel.

Das ätherische Oel wurde durch Wasserdampfdestillation erhalten aus der ätherischen Ladanumlösung, nachdem dieselbe durch Ausschütteln mit Natriumkarbonatlösung erschöpft und durch destilliertes Wasser gereinigt war. Zur Entfernung des Aethers wurde auf dem Wasserbade destilliert. Der Rückstand war eine rotbraune sirupartige Flüssigkeit. Diese wurde mit einer 3%igen Natriumhydroxydlösung vermischt und mit Wasserdampf destilliert.

In dem Destillat fanden sich zuerst wenige, nachher zahlreiche Oeltropfen. Die Wasserdampfdestillation dauerte 4 Tage, später wurden keine Oeltropfen mehr im Destillat bemerkt. Das Destillat wurde mit Kochsalz ausgesalzen und mit Aether durch Ausschütteln im Scheidetrichter vom Wasser getrennt. Der Aether wurde abdestilliert und das Ladanumöl mit Chlorcalcium getrocknet.

Dasselbe war hellbraun und hatte einen ladanum-kampferartigen, angenehmen, starken, eigentümlichen Geruch.

Die Menge betrug 6 g, also 2%.

Das spezifische Gewicht war 0,928 und der Siedepunkt 225°.

Der Refraktionkoeffizient war 1,5118 (13,5°) nach Abbe-Pulfrich.

Ladaniol.

Nach der Entfernung des Ladanumöles haben wir die Dampfdestillation noch einen Tag fortgesetzt und erhielten nun eine wohlriechende trübe Flüssigkeit. Am darauffolgenden Tage bemerkten wir, daß sich in dem Kühler farblose Krystalle an den Wänden abgesetzt hatten, die aber mit übergerissen wurden.

Die Krystalle blieben bei der Filtration auf dem Trichter. Diese wurden zur Umkrystallisierung in einer Mischung von Aethyl- und Methylalkohol gelöst. Die erhaltenen Krystalle wurden 33 mal umkrystallisiert. Die Menge betrug 2,4 g, also 0,8 %. Schließlich erhalten wir schöne farblose Krystalle, welche einen schwachen aromatischen Geruch besaßen.

Diese Krystalle waren leicht löslich in Aether, Chloroform, Aceton, löslich in Alkohol und Methylalkohol. In Wasser aber waren sie unlöslich. Sie zeigten einen scharfen Schmelzpunkt bei 89°.

Krystallsystem	monoklin
Optisch	positiv (nach Becke)
Doppelbrechung	schwach
Auslöschungsschiefe	58° (grobe Messung)

Die optische Achsenebene ist parallel der Längsrichtung der Krystalle.

Krystallhabitus prismatisch, ohne Pyramidenflächen.

Brechungsexponent $<$ 1,33 (Wasser).

Reaktionen:

Schwefelsäure: rotbraune Färbung.

Salpetersäure: farblos.

Zinkchlorid: farblos.

Mit Phosphorpentoxyd geschmolzen entstand eine braune Schmelze.

Elementaranalysen.

1. 0,1490 g Substanz gaben 0,4475 g CO_2 und 0,1594 g H_2O.
2. 0,2115 g Substanz gaben 0,6350 g CO_2 und 0,2270 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	im Mittel:	Berechnet für $C_{17}H_{30}O$:
C =	81,90	81,88	81,89	81,60
H =	11,87	11,91	11,89	12,00

Molekulargewichtsbestimmung.

Die Molekulargewichtsbestimmung haben wir nach der Siedepunktsmethode in dem Beckmann'schen Apparat vorgenommen. Als Lösungsmittel benutzten wir Aceton, Siedepunkt 56°. Die Resultate waren 241—274, im Mittel also 257,5 ($C_{17}H_{30}O$ verlangt 250).

Die Molekulargewichtsbestimmung und die Elementaranalyse stimmen also zueinander. Es handelt sich um einen einheitlichen Körper. Wir nennen denselben *Ladaniol.*

Dieselbe Formel $C_{17}H_{30}O$ (C = 81,6%, H = 12%) findet sich bereits im Richter'schen Lexikon. Der Körper hatte 86—88° Schmelzpunkt, also fast den gleichen wie unser Ladaniol. Diesen Körper hat E. Merck aus Champacaholz[1]) gewonnen und nach seinen Eigenschaften zu den Kampfern gestellt.

Vielleicht denselben Körper hat auch die Firma Schimmel & Co. aus Guajacarten[2]) gewonnen. Er erhielt die Formel $C_{14}H_{16}O$ und den Namen Guajol. In der Literatur wird er Champacol oder Guajol genannt.

Wallach[3]) hat das von E. Merck gefundene Champacol im Vakuum destilliert und den erhaltenen Sesquiterpenalkohol $C_{15}H_{25}OH$ Champacol oder Guajol genannt.

Nach der Wallach'schen Methode haben auch wir das Ladaniol im Vakuum destilliert, unter denselben Druck- und Tem-

[1]) E. Merck, Bericht 1892, S. 18.

[2]) Schimmel & Co., Berichte, April 1892, 42, u. April 1893, 33.

[3]) Ann. d. Chem. 279 (1894).

peraturverhältnissen und haben eine gelbliche sirupartige Flüssigkeit erhalten, welche in Alkohol gelöst wurde; diese Lösung ließen wir zur Krystallisation stehen. Nach wenigen Tagen schieden sich schöne nadelartige Krystalle ab, welche viermal aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Die Krystalle hatten aber durch die Destillation einen anderen Geruch bekommen als das Ladaniol, der Schmelzpunkt aber war nach wiederholten Versuchen 89⁰, also derselbe wie beim ursprünglichen Körper.

Die chemischen Reaktionen des Ladaniols glichen nicht ganz denen des Champacol-Guajols. Vielleicht handelt es sich um einen neuen Körper derselben Klasse wie das Champacol, vielleicht aber auch um den gleichen Körper, den die Autoren Champacol nannten.

Gummi.

Nach der Extraktion des Ladanums durch Aether und Alkohol haben wir den Rückstand mit Wasser bearbeitet. Das Filtrat dieser Behandlung wurde in Alkohol gegossen, und es bildete sich ein brauner flockiger Niederschlag: das Gummi. Dabei blieb aber viel unlöslicher Rückstand zurück, folglich war das Wasser kein gutes Lösungsmittel. Wir haben deshalb eine 2‰ige Natriumhydroxydlösung genommen, mit der wir den Rückstand des Ladanums extrahierten. Nach 3 Tagen bildete sich eine dunkelbraune Lösung, welche filtriert und mit Alkohol gemischt wurde. So erhielten wir einen braunen flockigen Niederschlag (Bassorin ?)

Das abfiltrierte Gummi wurde in Wasser gelöst und zur Reinigung in Alkohol gegossen. Wir erhielten aber wieder denselben braunen Niederschlag. Alle Entfärbungsmittel waren erfolglos.

Nach dem Trocknen desselben wog es 10,6 g, also 3,5%.

Die Reaktion des Gummi auf Pentose war positiv. Die qualitative Bestimmung ergab 10% Pentosen in dem Gummi und 0,385% im Ladanum.

Die Oxydasereaktion ergab ein negatives Resultat.

Die Untersuchung des Gummi auf Schleimsäurebildung verlief positiv. Die erhaltene Schleimsäure war grauweiß, in Wasser und in Alkohol unlöslich. Ihr Schmelzpunkt lag bei 207⁰ (reine Schleimsäure: 210⁰). Die erhaltene kleine Menge der Schleimsäure erlaubte uns nicht sie chemisch weiter zu charakterisieren.

Resen.

Nach der Destillation des ätherischen Oeles und der vollständigen Abscheidung des Ladaniols blieb in dem Kolben ein

grauweißes Pulver zurück, welches filtriert und gut mit Wasser gewaschen wurde. Nach Trocknen desselben wog es 45 g, also 15%.

Dieses Resen war unlöslich in Wasser, aber löslich in Aether, Alkohol, Chloroform etc. Auch nach dem Entfärbungsversuch haben wir wieder dasselbe grauweiße amorphe Pulver erhalten, welches den Schmelzpunkt 125—129° hatte.

Elementaranalysen.

1. 0,1640 g Substanz gaben 0,5105 g CO_2 und 0,1380 g H_2O.
2. 0,1810 g Substanz gaben 0,5652 g CO_2 und 0,1560 g H_2O.
3. 0,1335 g Substanz gaben 0,4163 g CO_2 und 0,1135 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	3.	im Mittel:
C =	84,87	85,13	85,03	85,01
H =	9,32	9,57	9,45	9,44

Diese Zahlen stehen der Formel $C_{19}H_{26}O$ am nächsten. Diese verlangt C = 84,44% und H = 9,63%.

Cholesterinreaktionen:

Liebermann'sche Reaktion: Rotbraun.

Salkowski-Hesse'sche Reaktion: H_2SO_4 dunkelbraun; $CHCl_3$ rotbraun; Tropfenreaktion: undeutlich.

Tschugaeff'sche Reaktion: Flüssigkeit gelblich.

Hirschsohn'sche Reaktion: Violettrot, dann dunkelviolett.

Schiff'sche Reaktion: Gelbbraun.

Mach'sche Reaktion: Rückstand olivengrün.

Bitterstoffe.

Das Filtrat war nach Entfernung der ersten Harzsäure gelb und hatte einen angenehmen Geruch und bitteren Geschmack.

Die wässerige Lösung mit Eisenchlorid rief eine gelbe, flockige Fällung hervor. Durch Bleiacetatlösung schied sich eine weißliche, flockige Fällung ab. Bei Gerbsäurelösung bildete sich nach einiger Zeit ein gelblicher Niederschlag.

Allgemeine Ergebnisse und quantitative Zusammensetzung.

Harz (durch Aether-Extraktion erhalten) . . .	48%
Aetherisches Oel	2%
Ladaniol	0,8%
Resen	15%
Harz nach der Aether-Extraktion durch Alkohol-Extraktion erhalten	17%
Gummi	3,5%
Asche	12%
Bitterstoffe, Farbstoffe, Verunreinigungen . .	—

Die Glykoside der Blätter der Digitalis purpurea.

Von Dr. F. Kraft-Brugg, Privatlaboratorium.

Die genauere Untersuchung der Digitalisdroge wurde eingeleitet im Jahre 1875 durch Schmiedeberg[1]), welcher daraus vier Substanzen isolierte: das inaktive Digitonin und Digitalin, Digitoxin und Digitalëin, welche drei in ähnlicher Weise die bekannten Digitaliswirkungen auslösen.

In einer langen Reihe vorzüglicher Arbeiten unternahm dann Kiliani[2]) mit seinen Schülern die eingehende chemische Durchforschung dieser Substanzen.

Da der Glykosidgehalt der Blätter ein bescheidener ist und daher die Beschaffung des nötigen Ausgangsmaterials große Mühe verursacht, so benutzten sowohl Schmiedeberg als Kiliani für einen großen Teil ihrer Untersuchungen gleich das fabrikmäßig dargestellte *Digitalinum germanicum* als Ausgangsmaterial. Dieses wird hauptsächlich aus Digitalissamen durch Ausziehen mit verdünntem Alkohol und Reinigung vermittels der Tanninfällungsmethode gewonnen und bildet das ungetrennte Gemenge der in den Samen enthaltenen verschiedenen Glykoside. Bald stellten sich aber Unterschiede heraus zwischen den direkt aus den Blättern und den vermittels des Zwischenproduktes *Digitalinum germanicum* aus den Samen erhaltenen Glykosiden. Wie dies seither in mehreren Pflanzenfamilien beobachtet wurde, erzeugen auch die verschiedenen Organe der Digitalispflanze verschiedene nur ihnen eigene Spezialsubstanzen, und man kann daher nicht einfach von Digitalisglykosiden sprechen, sondern muß unterscheiden, zwischen Blattglykosiden und Samenglykosiden.

Digitonin wurde von Schmiedeberg als amorphes, in Wasser leicht lösliches, saponinartiges Glykosid aus *Digitalinum germanicum* erhalten, welches quantitativ den Hauptbestandteil desselben bildet, aber der charakteristischen Digitaliswirkung völlig entmangelt. Kiliani gelang es, ebenfalls aus dem *Digitalinum germanicum*, ein inaktives wasserlösliches Glykosid krystallisiert darzustellen, das er, im Glauben das Schmiedeberg'sche Digitonin in reiner Form in Händen zu haben, ebenfalls mit diesem Namen belegte. Später kam er durch Vergleichung mit dem Schmiedeberg'schen Originalpräparate zur Einsicht, daß

[1]) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 3., 16.

[2]) Ber. XXIII bis heute, d. Arch. d. Pharm. 230—37.

die beiden durchaus nicht identisch sind. Er ließ aber den nun schon in einer größeren Zahl von Abhandlungen niedergelegten Namen bestehen, und es existieren also zurzeit unter derselben Bezeichnung zwei verschiedene Präparate: das amorphe Digitonin Schmiedeberg und das krystallisierte Digitonin Kiliani, letzteres ein ausschließliches Samenglykosid.

Digitalin ist ebenfalls ein Samenglykosid und wurde von Kiliani als zwar amorphes, aber trotzdem durchaus einheitliches Glykosid bestätigt. Da aber dieser Name zugleich als Handelsbezeichnung von verschiedenen Glykosidmischungen benutzt wird, so führte Kiliani für den Reinkörper die Bezeichnung *Digitalinum verum* ein. Er zerlegte es in die charakteristischen Hydrolysierungsprodukte Digitaligenin und Digitalose.

Digitoxin ist ein ausschließliches Produkt der Blätter; es wurde auch von Kiliani wiedergefunden, während aber Schmiedeberg seine Glykosidnatur entschieden in Abrede stellt, konnte es von Kiliani nach Art der Glykoside gespalten werden in Digitoxigenin und Digitoxose. Diese Frage über die Natur der Digitoxins wurde zwischen den beiden Autoren nicht erledigt.

Das Digitaleïn findet sich sowohl in den Samen als in den Blättern, konnte aber weder von Schmiedeberg noch von Kiliani als chemischer Reinkörper dargestellt werden, sondern der Name diente bisher mehr als Gattungsbegriff für in der Digitalis sicher vorhandene wasserlösliche Aktivglykoside.

Als Digitalisdroge der Pharmakopöen kommen ausschließlich die Blätter in Betracht; es war daher zur Weiterbearbeitung der in vielen Punkten noch ungelösten Digitalisfrage richtiger, von den Digitalisblättern auszugehen; zudem hat man bei Benutzung des zwar sehr bequemen Zwischenproduktes *Digitalinum germanicum* nie die Gewißheit, daß die aus demselben erhaltenen Ergebnisse auch wirklich den originalen Verhältnissen der Droge entsprechen. Für meine, sich über mehrere Jahre erstreckenden Digitalisuntersuchungen verwendete ich ausschließlich electe Blätter von im Harze gewachsener Digitalis, welche mir die Firma Caesar & Loretz in Halle lieferte. Nach den therapeutischen Erfahrungen ist Wasser das beste Extraktionsmittel für die aktiven Substanzen; es wurden daher zuerst die in kaltes Wasser übergehenden Bestandteile und nach der Erschöpfung mit Wasser die mit verdünntem Spiritus erhaltenen Auszüge einer getrennten Bearbeitung unterworfen.

I. Wässeriger Auszug der Digitalisblätter.

Zwei Portionen von je 1 kg zerschnittener Blätter werden mit der dreifachen Menge kaltem, destilliertem Wasser angesetzt und nach zwölf Stunden scharf abgepreßt. Der eine der Preßkuchen wird nochmals mit derselben Wassermenge verrührt, sofort wieder gepreßt und mit diesem Preßsafte der andere Kuchen ausgezogen. Nach einer dritten derartigen Behandlung sind die Blätter dann mit Wasser erschöpft. Die vereinigten Auszüge reinigt man durch Zusetzen einer konzentrierten Lösung von neutralem Bleiacetat im Ueberschuß, Abkolieren und Abpressen des Bleiniederschlages und Fällen des Bleisalzüberschusses mit Natriumphosphat und erhält so eine schön aufgehellte, klare Flüssigkeit.

Aus der wässerigen Lösung lassen sich die Glykoside vermittels Tannin völlig ausfällen. Man versetzt mit einer konzentrierten Lösung von 60 g Tannin, läßt 24 Stunden lang ausscheiden, koliert dann ab, wäscht etwas aus und erhält den harzartigen Niederschlag durch scharfes Pressen fast trocken. Er wird mit 30 g Zinkoxyd und etwas Wasser zur feinen dicken Paste angerieben, bei gelinder Wärme wieder getrocknet, gepulvert und fein abgesiebt. Indem man das Pulver dreimal mit je ½ kg Methylalkohol auskocht, werden die Gerbstoffverbindungen zerlegt und die Glykoside ausgezogen. Am Vakuum abdestilliert hinterlassen diese Auszüge einen braunen sirupösen Rückstand, welcher die sämtlichen Glykoside des wässerigen Blätterauszuges enthält.

Zur Kontrolle wurde das Filtrat nach der Tanninfällung durch zwanzigmaliges Ausäthern erschöpft und hierauf noch zehnmal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformausschüttelungen lieferten nur sehr wenig Rückstand, der bloß die Aetherauszüge noch etwas vervollständigte. Die mit Natriumsulfat getrockneten Aetherauszüge gaben beim Abdestillieren mehrere Gramm eines braunen dicken Oeles von intensivem Buttersäuregeruch; es enthielt auch reichlich gelben Farbstoff, jedoch gar keine Glykoside. Dagegen konnte ich daraus zwei krystallisierte Säuren isolieren, die ich aber nicht weiter beachtete.

Der Glykosidsirup wird noch warm sofort mit 100 g Wasser umgeschwenkt, worin er sich größtenteils löst und die Lösung nach dem Stehen über Nacht abfiltriert. Ein kleiner, je nach der vorhergehenden Behandlungsweise in seiner Menge wechselnder Anteil bleibt hierbei ungelöst zurück; er besteht aus dem später zu besprechenden Anhydrogitalin.

Die in der wässerigen Lösung enthaltenen Glykoside lassen sich durch Chloroform gut voneinander trennen. Die Saponine

sind in demselben völlig unlöslich, während ein Aktivglykosid leicht davon aufgenommen wird. Man schüttelt 20 mal mit je 40 g Chloroform aus; die praktisch in Betracht fallende Menge tritt allerdings in die fünf ersten Auszüge über, die weiteren dienen aber zur Reinigung der in der wässerigen Lösung verbliebenen Saponine. Das Auschloroformieren geht ziemlich glatt; es erfolgt zwar hierbei etwas feste, schleimig zwischen den beiden Schichten schwimmende Ausscheidung, es ist dies aber nur Saponin, welches sich von der in Lösung verbliebenen Hauptmenge nicht unterscheidet und die Schichtentrennung nicht verhindert. Die Chloroformauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und am Vakuum abdestilliert und liefern so rohes wasserlösliches Aktivglykosid.

Die auschloroformierte Lösung, samt fester Ausscheidung, wird im Vakuum über Schwefelsäure zum Sirup eindunsten gelassen und dann über Chlorcalcium zur völligen Trockne gebracht. Es ist dies die

Saponinfraktion.

Diese bildet den Hauptanteil der wasserlöslichen Digitalisglykoside, ca. 10 g = $5^0/_{00}$ der Blätter; sie ist von harzartigem Aussehen, braun gefärbt und enthält reichlich gelben Farbstoff. Ueberdies hält sie hartnäckig noch etwas Aktivglykosid zurück, welches sich durch die violette Farbenreaktion mit eisenoxydhaltiger Schwefelsäure verrät*). Durch Ausschütteln läßt sich dieses nicht völlig vom Saponin abtrennen; die Saponinlösung wurde z. B. nach dem Erschöpfen mit Chloroform noch 20 mal mit Essig-

---

*) Anm. Zur Charakterisierung der Digitalisglykoside spielen zwei Farbenreaktionen eine große Rolle; da wir dieselben oft gebrauchen, will ich sie gleich hier anführen: 1. Die Kiliani'sche Reaktion: das hierzu nötige Kiliani'sche Reagens erhält man durch Lösen von 0,05 g Ferrum sulfuric. oxydat. in 1 g Wasser und Mischen mit 100 ccm reiner konzentrierter Schwefelsäure. Die kleinste Spur Digitalin oder Digitaligenin färbt sich damit goldgelb und löst sich sofort mit roter Farbe, welche rasch in prachtvolles, beständiges Rotviolett übergeht. Wie ich zeigen werde, gilt dieselbe Reaktion auch für meine neuen Glykoside Gitalin und Anhydrogitalin. 2. Die Keller'sche Reaktion, besonders eigentümlich für Digitoxin und Digitoxose: man löst das Glykosid in Eisessig, gibt eine Spur Eisenchlorid zu und unterschichtet mit Kiliani'schem Reagens. An der Grenze entsteht eine dunkle Zone, dann darüber ein blauer Streifen, und nach und nach wird der ganze Eisessig blaugrün gefärbt; die Schwefelsäure färbt sich nicht.

äther behandelt, aber ohne vollständigen Erfolg. Eine völlige Abscheidung läßt sich bloß erreichen durch oft wiederholte Fällung der alkoholischen Lösung mit Aether. Die Reinigung wird auch dadurch noch erschwert, daß das Saponin selbst nicht einheitlich, sondern ein Gemenge mehrerer Saponine ist, die sich auch ihrerseits erst durch Fraktionierung trennen lassen.

Zur Reinigung wird das gepulverte Rohsaponin zuerst dreimal mit je der zehnfachen Menge Aceton längere Zeit geschüttelt und dann wieder getrocknet. Das Aceton nimmt ziemlich viel gelben Farbstoff heraus. Dann wird das Pulver zweimal mit der zehnfachen Menge absolutem Alkohol geschüttelt; dieser färbt sich strohgelb und nimmt etwa 10% des Saponins auf. Die alkoholische Lösung wird im Vakuum über Chlorcalcium abgedunstet, bis sie Ausscheidung gibt und dann mit Aether ausgefällt. Diese Fällung ist das α-Saponin. Es wird noch mehrmals in 100 Teile absolutem Alkohol kalt gelöst und die Lösung mit Aether ausgefällt, bis die Lösung farblos ist und es mit Kiliani'schem Reagens keine Färbung mehr gibt.

Der in absolutem Alkohol unlöslich gebliebene Anteil des Saponins wird dann wieder getrocknet, nun mit 2 Teilen Methylalkohol geschüttelt, worin er sich größtenteils löst und die Lösung in die dreifache Menge Aether hinein abfiltriert, in welchem kräftige Fällung entsteht. Der auf dem Filter ungelöst verbliebene kleine Anteil wird nochmals mit gleichviel Methylalkohol behandelt. Was auch jetzt noch ungelöst bleibt ist das γ-Saponin. Es beträgt höchstens 5% vom Gesamten und wird noch weiter gereinigt durch Lösen in 25 Teilen Methylalkohol und Ausfällen mit Aether.

Weitaus der Hauptanteil ist das in Methylalkohol leicht lösliche β-Saponin. Es wird wieder in 2 Teilen Methylalkohol kalt gelöst und noch 1 Teil Methylalkohol zugesetzt. Beim Stehen über Nacht scheidet sich noch ein kleiner Anteil aus, der zum γ-Saponin gehört. Die klare Lösung wird dann durch Eintropfen in absoluten Aether ausgefällt und diese Reinigung nötigenfalls wiederholt.

Die sämtlichen Alkohol-Aethermutterlaugen werden am Vakuum abdestilliert; ihr trockener Rückstand gibt nach derselben Methode behandelt nochmals Fraktionen der drei Modifikationen.

Die Digitsaponine sind amorphe, weiße, luftbeständige Pulver von den allgemeinen Eigenschaften der Saponine. Sie sind in Wasser in jedem Verhältnisse löslich; die wässerige Lösung

wird durch neutrales Bleiacetat nicht gefällt, wohl aber durch basisches Bleiacetat. Kiliani's Reagens löst sie klar und farblos, und auch bei längerem Stehen wird die Lösung höchstens leicht gebräunt; Saponin, welches sich hierbei braunrot oder violett färbt, enthält noch Aktivglykoside. Die drei Modifikationen unterscheiden sich durch ihre Alkohollöslichkeit.

α-Digitsaponin löst sich in 10 Teilen kochendem oder in 100 Teilen kaltem absolutem Alkohol völlig; in Methylalkohol ist es in jedem Verhältnisse löslich.

β-Digitsaponin löst sich recht schwierig in absolutem Alkohol, kalt im Verhältnis 1:250 und heiß 1:150; in Methylalkohol ist es noch in jedem Verhältnisse löslich.

γ-Digitsaponin ist in absolutem Alkohol fast unlöslich und auch in Methylalkohol erst im Verhältnisse 1:30 löslich.

Sowohl durch Erhitzen als durch Behandeln mit Alkohol lassen sich die leichtlöslichen Formen in die schwerlöslichen umwandeln, und es beruht daher der Unterschied derselben auf einem verschiedenen Gehalt an Hydratwasser. Kocht man die kalt bereitete Lösung des α-Digitsaponins in absolutem Alkohol, so tritt nach dem Wiedererkalten Ausscheidung ein, welche in Alkohol viel schwerer löslich geworden ist, sich aber noch in Methylalkohol leicht löst; es hat sich also β-Digitsaponin gebildet. Die davon abfiltrierte absolut alkoholische Lösung gibt bei wiederholtem Aufkochen immer neue Mengen schwerlösliches Saponin. Durch längeres Kochen entsteht hierbei auch γ-Saponin.

Erhitzt man das über Chlorcalcium getrocknete α-Saponin auf 100°, so wird es unter Gewichtsverlust von ca. 3,5% glatt in die β-Form übergeführt. Erhitzt man weiter bis auf 120° und höher, so nimmt das Gewicht noch mehr ab, jedoch sehr langsam und ohne daß man dabei zu einem stabilen Endpunkt gelangt, auch tritt dabei Bräunung ein; dagegen wird auch hier die Substanz immer unlöslicher. Alle drei Digitsaponine geben die von Schmiedeberg beobachtete Farbenreaktion mit konzentrierter Salzsäure: sie lösen sich farblos in kalter Salzsäure und die Lösungen bleiben auch beim Stehen farblos, bei längerem Kochen aber tritt Violettfärbung ein.

Das Digitsaponin wird durch Kochen mit verdünnten Säuren, z. B. 5%iger Schwefelsäure in wässeriger Lösung verseift unter Ausscheidung einer unlöslichen, flockigen Substanz; die Zerlegung geht aber sehr langsam vor sich und verlangt etwa zwölfstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade, wobei die zuerst hell ausgeschiedenen Flocken dunkel werden. Man tut daher besser, jeweilen nach ein-

ständigem Erhitzen abzusaugen und dann wieder weiter zu kochen. Die ersten Fraktionen werden so ganz hell erhalten, die späteren aber trotzdem braun; nach völligem Auswaschen der Schwefelsäure werden sie im Vakuum getrocknet.

3,45 g α-Saponin gaben in 8 Fraktionen 1,69 g Ausscheidung = 48,9%. Die Substanz ist unlöslich in Aether, in Wasser jedoch nicht ganz unlöslich und da bei weiterem Kochen mit verdünnter Säure daraus wieder Zucker entsteht, so glaubte ich, daß sie noch unverändertes Saponin eingeschlossen enthalte. Sie wurde daher mehrmals mit Wasser gekocht und heiß abfiltriert; die Auszüge gaben beim Erkalten etwas amorphe Ausscheidung. Es konnte indessen keine völlige Erschöpfung erzielt werden und sowohl der wasserunlösliche Teil wie die Auszüge reduzierten Fehling'sche Lösung wieder nach dem Kochen mit verdünnter Säure in gleicher Weise. Die Substanz ist auch schwer löslich in Alkohol; sie wurde mit 100 Teilen Alkohol gekocht und der Auszug auf 10 Teile abgedunstet, beim Erkalten entstand dann ziemliche Ausscheidung. Durch Wiederholung dieser Reinigung erhält man den Körper als farblose, gummiartige, amorphe, luftbeständige Masse, löslich in 100 Teilen kochendem Alkohol; aber auch diese spaltet noch beim Kochen mit verdünnter Säure Zucker ab. Der Körper stellt daher nicht eine Mischung von Digitsaponin mit Sapogenin sondern eine richtige Mittelstufe zwischen den beiden dar.

Eine völlige Hydrolyse ließ sich nur erreichen in Gegenwart von Alkohol; es wurde entweder das ursprüngliche Saponin oder das Zwischenprodukt mit 20 Teilen Alkohol und 10 Teilen verdünnter 10%iger Schwefelsäure 2 Stunden lang auf dem Wasserbade gekocht, die Lösung mit 70 Teilen Wasser verdünnt und nach dem Stehen über Nacht die Ausscheidung abgesaugt. Dieses Digitsapogenin zeigt nun vom vorhergehenden Zwischenprodukte abweichende Eigenschaften, es löst sich schon in 5 Teilen heißem Alkohol, konzentriertem oder verdünntem und scheidet sich beim Abkühlen kräftig wieder aus. Verdünnter Alkohol eignet sich aber besser zur Reinigung, da er die braunen Verunreinigungen in der Mutterlauge zurückhält. Das Digitsapogenin wurde schließlich als farbloses Pulver erhalten, welches bei 190° zu erweichen beginnt und bis 205° völlig geschmolzen ist. Die Alkoholausscheidungen sind immer amorphe Kügelchen und auch aus heißem Eisessig, worin es sich schon in 2 Teilen löst, scheidet es sich nur amorph aus.

Die bei der Hydrolyse erhaltenen Zuckerlösungen wurden mit Baryumkarbonat von der Schwefelsäure befreit und im Vakuum über Schwefelsäure eindunsten gelassen und gaben sirupöse, nicht

krystallisierende Rückstände. Der bei der Hydrolyse in wässeriger Lösung erhaltene Zucker zeigt Pentosereaktion bei der Orcinprobe. Es wurde aus dem Zuckersirup das Phenylosazon dargestellt in bekannter Weise; dessen Bildung erfolgt erst bei mehrstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade und nachherigem längerem Stehen, dann aber reichlich. Durch Alkohol läßt es sich in zwei Fraktionen trennen. Man kocht das getrocknete Rohosazon mit 10 Teilen 95%igem Alkohol, worin sich nur ein Teil löst, läßt gemeinschaftlich erkalten und saugt dann erst ab. Der ungelöste Teil wird noch zweimal aus Alkohol umkrystallisiert; er braucht ca. 100 Teile kochenden Alkohol zur Lösung und scheidet sich beim Erkalten in schönen hellgelben Krystallen kräftig wieder aus; er schmilzt scharf bei 205°, was auf Glucos- oder Lactosazon hinweist. Zur weiteren Bestimmung wurde eine Probe des Zuckers mit Salpetersäure oxydiert, und hierbei das schwerlösliche saure Kaliumsalz der Zuckersäure und daraus das Silbersalz mit einem Gehalte von 50,65% Silber erhalten, womit die Gegenwart von Glucose nachgewiesen ist.

Der beim Behandeln mit 10 Teilen Alkohol in Lösung gegangene Anteil des Rohosazons wird durch Zusatz von Wasser ausgefällt und getrocknet, dann wieder in 5 Teilen Alkohol gelöst und stehen gelassen, wobei sich meistens noch etwas Glucosazon ausscheidet. Die hiervon abgesaugte Lösung wird mit Wasser ausgefällt und diese in starkem Alkohol leichtlösliche Fraktion aus 5 Teilen einer Mischung von gleichen Gewichtsteilen Alkohol und Wasser heiß umkrystallisiert, sie gab so schließlich ein krystallisiertes Osazon vom Schmelzpunkte 156—158°, was auf Arabinose oder Xylose hinweist. Zur Entscheidung wurde noch die Darstellung des für Arabinose charakteristischen p-Bromphenylhydrazons versucht, welche aber nicht gelang, sodaß die Art der Pentose nicht festgestellt ist.

Der bei der Weiterhydrolysierung des mit wässeriger Schwefelsäure gewonnenen Zwischenproduktes mit alkoholischer Schwefelsäure abgespaltene Zucker enthielt bloß Glucose, keine Pentose mehr. Die Pentose haftet also weniger fest im Moleküle des Glykosides und wird zuerst abgespalten.

Die drei Saponinmodifikationen liefern bei der Hydrolyse dieselben Spaltstücke. Da die völlige Reinigung des Saponins ohnedies sehr schwierig ist, so dürfte es vorzuziehen sein, auf die Trennung künftighin zu verzichten und sich mit der Reinigung durch oft wiederholte Fällung der Methylalkohollösung mit Aether zu begnügen.

In seinen Eigenschaften stimmt mein Saponin überein mit dem Schmiedeberg'schen amorphen Digitonin, sodaß dasselbe also sowohl für die Samen als für die Blätter als identischer Inhaltsstoff nachgewiesen ist. Die Gleichbenennung mit dem chemisch ganz verschiedenen Kiliani'schen Digitonin ist aber natürlich ein Uebelstand, und da Kiliani schon eine größere Reihe von Untersuchungen über seinen krystallisierten Körper veröffentlicht hat, so erachte ich es für richtiger, diesem den Namen Digitonin zu belassen, während für das Schmiedeberg'sche Digitonin die Bezeichnung nach der Stammpflanze als Digitsaponin genügen dürfte, umsomehr als sich überhaupt mit dem Fortschreiten der Untersuchungen immer mehr Uebereinstimmung zwischen den Saponinen der verschiedenen Pflanzenfamilien herausstellt.

Wasserlösliches Aktivglykosid.

Bei der Weiterverarbeitung der von der Lösung des Saponins abgetrennten Chloroformausschüttelungen zeigte es sich, daß dieselben ein neues aktives Glykosid enthalten, welches jedoch durch die vorhergehende energische Behandlung verändert war. Unter Beobachtung gewisser Vorsichtsmaßregeln ließ sich dasselbe dann aber unzersetzt darstellen direkt aus dem wässerigen Drogenauszug nach folgendem einfachen Verfahren: Aus dem gereinigten Auszuge wird das Glykosid durch Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird durch Schütteln mit trockener Soda und wasserfreiem Natriumsulfat von Digitalissäure und von Wasser befreit und dann in Petroläther einlaufen gelassen. Das ausgeschiedene Glykosid wird abfiltriert und getrocknet, durch sehr schnelles Umkrystallisieren aus kaltem, verdünntem Alkohol gereinigt und durch Lösen in Chloroform und Fällen der Chloroformlösung mit Petroläther wieder in die leichtlösliche, amorphe, wasserfreie Modifikation übergeführt. Für das neue Glykosid wählte ich den Namen

Gitalin.

Es bildet ein amorphes, weißes, luftbeständiges Pulver von neutraler Reaktion, das bei 150—155° schmilzt. Es löst sich in 600 Teilen kaltem Wasser und in jedem Verhältnis unverändert in Chloroform; auch die übrigen Lösungsmittel mit Ausnahme von Schwefelkohlenstoff und Petroläther lösen es, meistens sogar sehr leicht, nach kurzer Zeit aber tritt Zersetzung ein, sogar bei Aetherlösung, unter Bildung einer in Wasser unlöslichen Ver-

bindung. Die wässerige Lösung des Gitalins beginnt sich bei 30° zu trüben unter flockiger Ausscheidung; läßt man nun erkalten, so klärt sich die Lösung fast völlig wieder auf. Andererseits kann man durch Abfiltrieren der zwischen 30 und 40° erhaltenen Ausflockung einen großen Teil des Glykosides wieder erhalten. Die Ausscheidung ist der fast reine, ursprüngliche Körper, und es ist also das Glykosid in kaltem Wasser viel löslicher als in warmem. Zugleich mit der Ausscheidung tritt aber auch Bildung eines in Wasser überhaupt unlöslichen Zersetzungsproduktes ein, und hat man bis zum Sieden erhitzt, so besteht die Ausscheidung fast ausschließlich aus diesem neuen Körper. Es ist dies dieselbe Zersetzungsreaktion, wie die Substanz sie auch erleidet in Berührung mit den meisten übrigen Solventien außer Chloroform.

Das Gitalin läßt sich aber auch krystallisiert erhalten in Form seines Hydrates. Löst man das amorphe Glykosid bei gewöhnlicher Temperatur in 1½ Teilen Alkohol, fügt sogleich ¾ Teile Wasser zu und schüttelt um, so gesteht die ganze Lösung nach einigen Minuten zu einem festen Brei von krystallinischen Fragmenten, welcher schnell und kräftig unter Pressen abgesaugt und bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet werden muß. Die Kryställchen sind meistens zu Rosettchen vereinigt, diese zeigen aber durchaus Krystallstruktur, ganz verschieden von bloßen Sphärokrystallen oder gar Kugeln amorpher Substanzen und lassen sich beim Absaugen und Verreiben gut behandeln wie Krystallsubstanz, während z. B. das amorphe Gitalin ein unangenehmes, beim Zerreiben stark elektrisch werdendes Pulver bildet. Die Krystalle enthalten Krystallwasser, welches sie schon im Vakuum über Schwefelsäure vollständig wieder abgeben; die an freier Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz erleidet hierbei ca. 12% Gewichtsverlust.

Das Gitalinhydrat bildet eine eigentliche Modifikation für sich, mit von der Muttersubstanz teilweise ziemlich abweichenden Eigenschaften. Es schmilzt konstant bei 75°; man muß es hierbei in einem ganz feinen Schmelzpunktröhrchen erhitzen; fast der ganze Röhrcheninhalt schmilzt dann glatt von unten beginnend und bloß die oberste Kuppe bleibt regelmäßig fest und schmilzt erst bei 150°, da eben zu oberst das Krystallwasser beim Erwärmen entweicht. Das Hydrat unterscheidet sich vom wasserfreien Körper auch durch seine Schwerlöslichkeit in Wasser und Alkohol, es braucht gegen 3000 Teile Wasser zur Lösung. Beim Entwässern über Schwefelsäure steigt sein Schmelzpunkt wieder auf 150°, um es dagegen wieder leichtlöslich zu machen, muß man es in Chloroform

lösen und mit Petroläther fällen. Durch die Gewinnung dieses krystallisierten Hydrates erhielt ich erst Garantie für die Reinheit und Einheitlichkeit des neuen Glykosides. Die Krystallisation des sehr empfindlichen Körpers ist natürlich eine sehr delikate Operation, durch sachgewohntes und schnelles Arbeiten, besonders wenn man das abgesaugte Hydrat nicht erst trocknet, sondern sofort wieder zurückverwandelt, läßt sich aber die amorphe Modifikation völlig wasserlöslich und also unzersetzt, wiedererhalten.

Die Zersetzung des Gitalins

erfolgt, wie schon mehrfach erwähnt, bei längerer Berührung desselben mit fast allen Lösungsmitteln außer Chloroform und kaltem Wasser. Hat man es auf die Darstellung des Zersetzungsproduktes abgesehen, so läßt man die Lösung des Gitalins in 15 Teilen verdünntem Alkohol auf dem Wasserbade eindunsten; oder man läßt die Acetonlösung 1:20 einige Stunden stehen, es scheidet sich dann in der erst klaren Flüssigkeit eine gelatinöse Fällung in der Menge von ca. 10% ab, die man absaugen kann. Die Umwandlung ist aber überall eine beschränkte und das erhaltene Produkt eine Mischung von Gitalin und Zersetzungsprodukt, welch letzteres sich vom ersteren durch seine Unlöslichkeit in Chloroform und in Wasser unterscheidet. Man schüttelt daher den Abdampfungsrückstand oder die Acetonausscheidung mit 15 Teilen Chloroform kräftig durch und saugt ab. Der in Chloroform unlösliche Zersetzungskörper wird durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt; er ist zuerst noch größtenteils amorph und nicht sehr schwer löslich in Alkohol. Man kocht ihn mit 10 Teilen Alkohol und saugt heiß ab; der krystallisierte Teil bleibt ungelöst, die Lösung wird auf dem Wasserbade eingedunstet und der Rückstand wieder mit 10 Teilen Alkohol ausgekocht, bis alles unlöslich geworden ist. Dieses kreidige Pulver wird nun noch ein- bis zweimal wirklich umkrystallisiert; es ist in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich, am leichtesten noch in mäßig verdünntem Alkohol und braucht z. B. eine heiße Mischung von 300 Teilen Alkohol und 60 Teilen Wasser zur Lösung. Aus dieser scheidet es sich nicht aus beim Erkalten; sie wird daher auf dem Wasserbade abgedunstet bis auf etwa 1:30, wo sich reichlich Krystallmehl ausscheidet, welches nach dem Erkalten abgesaugt wird.

Anhydrogitalin,

das auf diese Weise rein erhaltene Zersetzungsprodukt, ist ebenfalls noch ein Glykosid und zwar ein bisher noch unbekanntes, obschon

es bei Verarbeitung von Digitalisauszügen, wässerigen wie alkoholischen, immer auftritt. Es krystallisiert in schönen wetzsteinförmigen Krystallen vom Schmelzpunkt 255°; häufig sind die Krystalle nur halb ausgebildet und haben dann die Form eines senkrechten Schnittes durch einen Schmelztiegel. Es ist vollständig unlöslich in Wasser, so gut wie unlöslich in Chloroform, Aether, Essigäther und sehr schwer löslich in Alkohol und Methylalkohol, es braucht 800 Teile kochenden Aethylalkohol zur Lösung; das beste Lösungsmittel ist, wie schon erwähnt, schwach verdünnter Alkohol.

Die Chloroformlösung, welche nach der Alkohol- oder Acetonbehandlung des Gitalins von dem unlöslichen Anhydrogitalin abgesaugt wurde, enthält die Hauptmenge des Gitalins noch unverändert, nebst etwas neu entstandenem gelbem Harz, und etwas in Lösung gegangenem Anhydroglykosid. Um das Gitalin wieder zu gewinnen, wird die Chloroformlösung mit Petroläther ausgefällt und die Fällung zur Entfernung des Harzes aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die Krystallisation kann nun durch Alkoholbehandlung weiter umgewandelt werden.

Zwar ebenfalls umständlich, aber doch eher bequemer ist die Umwandlung des Gitalins durch Kochen seiner Wasserlösung. Die Lösung 1 : 600 wird im kochenden Wasserbade etwa ½ Stunde erhitzt und dann die ca. 50% betragende Ausscheidung abfiltriert. Durch Eindampfen des Filtrates erfolgt noch etwas weitere Ausscheidung, die Hauptmenge aber verharzt hierbei. Man entzieht daher besser dem erkalteten Filtrate das darin verbliebene Gitalin durch Ausschütteln mit Chloroform und fällt es aus der Chloroformlösung durch Petroläther. Wieder mit 600 Teilen Wasser angerieben, gibt es beim Erhitzen neue kräftige Ausscheidung, und es kann so durch mehrmalige Wiederholung alles Gitalin umgewandelt werden. Die Wasserausscheidungen werden darauf wie oben umkrystallisiert.

Diese durch Erhitzen der Wasserlösung bewirkte Ausscheidung ist nicht etwa das ebenfalls schwerer lösliche Hydrat des Gitalins, sondern es tritt beim Kochen ebenso wie durch die Alkoholbehandlung eine Anhydrisierung ein. Eine reine im Vakuum über Chlorcalcium mehrere Wochen bis zum absolut konstanten Gewicht getrocknete Gitalinprobe ergab nach dem Abdunsten mit Aceton einen Gewichtsverlust von 1,5%. Ferner zeigt die Elementaranalyse, daß das neugebildete Glykosid eine erhebliche Anreicherung des C-Gehaltes erfahren hat, so daß ich daraus den Schluß ziehe, daß die Umwandlung in einem Anhydrisierungsprozesse bestehe.

Aus den soeben beschriebenen Eigenschaften des Gitalins geht hervor, daß bei seiner Darstellung aus den Digitalisblättern sehr sorgfältig vorgegangen werden muß, man hat von wässerigen Auszügen, die in der Kälte bereitet sind, auszugehen, ferner muß man vermeiden, daß die Substanz bei Gegenwart von Wasser auf Temperaturen über 30⁰ erwärmt wird, drittens dürfen zur Aufnahme des Körpers in organischen Solventien nur solche verwendet werden, denen gegenüber es indifferent ist, wie z. B. Chloroform.

Die Ausbeute des Gitalins beträgt ca. 0,7‰.

Wässerige Gitalinlösungen müssen durch feines Anreiben mit anfänglich wenig Wasser bereitet werden; sie schäumen stark beim Schütteln und reagieren auch bei längerem Stehen neutral. Kiliani und Windaus[1]) beobachteten an ihrem, übrigens nicht als Reinsubstanz dargestellten Digitalëin, daß dessen Wasserlösung spontan sauer wurde und erklärten das durch allmähliche Hydrierung einer Laktonbindung. Diese Veränderung tritt bei meinem Glykoside nicht ein, dagegen zeigte es anfänglich an und für sich saure Reaktion, wenn man es auf einen mit Alkohol befeuchteten Streifen Lackmuspapier legte. Diese Reaktion rührte von einer beigemengten spezifischen Digitalissäure her, welche ich rein darstellte; sie ist verschwunden, seitdem bei der Gitalindarstellung die Chloroformlösung mit Natriumkarbonat geschüttelt wird. Gitalin gibt mit Tannin noch in einer Lösung 1 : 2500 Niederschlag, noch empfindlicher aber prüft man eine wässerige Lösung auf seine Anwesenheit durch einfaches Erhitzen. Gitalinlösungen sind auch sehr empfindlich gegen Spuren von Alkalien; das zu ihrer Darstellung dienende Wasser muß frisch destilliert sein und darf nicht vorher in Glasgefäßen gekocht werden; wenn es aus dem Glase Alkali aufgenommen hat und deshalb durch Jodeosin rot gefärbt wird, so trüben sich damit bereitete Lösungen schon nach einigen Tagen.

Hydrolyse des Gitalins und Anhydrogitalins.

Gitalin wird schon bei gewöhnlicher Temperatur durch verdünnte Säure langsam gespalten, es entsteht hierbei in kleiner Menge ein Genin, welches sich als identisch mit Anhydrogitaligenin erwies, die Hauptmenge des Glykosides aber verharzt bei dem zur völligen Zerlegung nötigen langen Stehen; von einer Aufspaltung in der Wärme konnte bei der Empfindlichkeit des Gitalins kein richtiger Einblick erhofft werden.

---

[1]) Arch. d. Pharm. 237, 458.

Anhydrogitalin läßt sich in der Kälte nicht hydrolysieren, in der Wärme dagegen sehr schnell und ohne wesentliche Harzbildung. 1 g reines Anhydrogitalin wird mit 20 g Alkohol und 10 g verdünnter 10%iger Salzsäure fünf Minuten lang auf dem kochenden Wasserbade erhitzt, wodurch vollständige Lösung und Spaltung ohne Gelbfärbung eintritt. Die Lösung wird sofort mit Wasser auf 125 g verdünnt und über Nacht stehen gelassen. Die abgesaugte, ausgewaschene und getrocknete Ausscheidung betrug 0,37 g; dem Filtrate ließ sich durch Chloroform noch 0,09 g etwas weniger rein entziehen. Dieses Anhydrogitaligenin wird dann durch Umkrystallisieren aus Alkohol rein erhalten. Es löst sich in 12 Teilen kochendem Alkohol und krystallisiert daraus in Bruchstücken von flachen Platten, welche bei 216—219° schmelzen; die geringsten Spuren lösen sich in Kiliani'schem Reagens mit prachtvoller Violettfärbung.

Aus der mit Chloroform erschöpften Lauge wird in bekannter Weise der zugehörige Zucker erhalten; man schüttelt sie mit etwas mehr als der berechneten Menge frisch gefälltem Silberoxyd, sättigt das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und läßt es im Vakuum über Schwefelsäure völlig eindunsten; nach dem Wiederaufnehmen mit wenig Wasser und Abfiltrieren des Silbersulfides hinterläßt die Lösung den Zucker als gelbgefärbten Sirup. Man löst denselben in 1/2 Teil Methylalkohol und setzt Aether hinzu, bis nach dem Umschütteln keine Fällung mehr erfolgt. Die Lösung hält ziemlich viel Zucker zurück, die Fällung besteht ebenfalls aus Zucker nebst einer anorganischen Verunreinigung; durch mehrmaliges Lösen und Wiederfällen bringt man nach und nach allen Zucker in Lösung, während die Verunreinigung ungelöst bleibt. Die Methylalkoholätherlösungen scheiden nun beim Abdunsten den Zucker als gelbliche von Krystallen erfüllte Masse aus. Beim Lösen in ganz wenig Methylalkohol und Versetzen mit Aether in kleinen Mengen wird dann der Zucker schön krystallisiert in Täfelchen vom Schmelzpunkt 101° erhalten. Er gibt intensiv die Keller'sche Reaktion, welche nach Kiliani charakteristisch ist für die Digitoxose. Hiermit stimmt auch der Schmelzpunkt, und eine Vergleichung mit der aus Digitoxin dargestellten Digitoxose zeigte auch Gleichheit der Krystallform. Eine kleine Menge Zucker blieb jeweilen unkrystallisiert und gelbgefärbt zurück, doch ließ sich darin weder durch Oxydation mit Salpetersäure noch mit Brom eine weitere Zuckerart nachweisen, und es sind wohl nur die angereicherten Verunreinigungen, welche eine Weiterkrystallisation verhindern.

Gitalin sowie Anhydrogitalin geben natürlich, eben wegen dieses Digitoxosepaarlings, die Keller'sche Reaktion, nämlich Blaufärbung der mit Schwefelsäure unterschichteten Eisessiglösung, dazu aber noch oben in der Schwefelsäurezone Violettfärbung, oder was dasselbe ist, sie geben auch die Kiliani'sche Reaktion. Diese rührt von dem anderen Paarling, dem Anhydrogitaligenin her, da sie aber auch dem Digitaligenin eigen ist, und auch die Schmelzpunkte der beiden Genine nahezu übereinstimmen, so war an Identität von Anhydrogitaligenin und Digitaligenin zu denken. Dagegen ist das Resultat der Elementaranalyse ein total verschiedenes; Digitaligenin hat nach Kiliani ca. 76% C-Gehalt, Anhydrogitaligenin nur 70%, ferner ergab eine Vergleichung mit einem mir von Herrn Prof. Kiliani gütigst zur Verfügung gestellten Digitaligenin auch Verschiedenheit der Löslichkeit und Krystallform; Digitaligenin löst sich in 5 Teilen heißem Alkohol und krystallisiert daraus in derben Prismen, Anhydrogitaligenin braucht zur Lösung 12 Teile heißen Alkohol und krystallisiert daraus in dünnen Platten, eine Identität ist daher ausgeschlossen.

Anhydrogitalin wird also bei der Hydrolyse zerlegt in Digitoxose und einen ihm eigentümlichen Körper, das Anhydrogitaligenin. Das Hydrolyseresultat ist für meine beiden neuen Digitalisglykoside dasselbe, indem eben das Gitalin zuerst anhydrisiert, nebenbei aber bei seiner Zersetzlichkeit größtenteils verharzt.

Die elementaranalytische Untersuchung der Substanzen lieferte folgende Resultate:

Anhydrogitaligenin.

0,1443 g Substanz gaben 0,3699 g CO_2 und 0,1179 g H_2O = 69,91% C und 9,14% H.

0,1691 g Substanz gaben 0,4348 g CO_2 und 0,1356 g H_2O = 70,12% C und 8,97% H.

0,1714 g Substanz gaben 0,4405 g CO_2 und 0,1387 g H_2O = 70,09% C und 9,05% H.

Daraus berechnet sich die Formel $C_{22}H_{34}O_5$ mit 69,79% C und 9,06% H.

Anhydrogitalin.

0,1637 g Substanz gaben 0,3817 g CO_2 und 0,1337 g H_2O = 63,59% C und 9,13% H.

0,1661 g Substanz gaben 0,3879 g CO_2 und 0,1329 g H_2O = 63,69% C und 8,95% H.

0.1537 g Substanz gaben 0.3585 g CO_2 und 0.1206 g H_2O = 63,62% C und 8,77% H.

0.1608 g Substanz gaben 0.3775 g CO_2 und 0.1262 g H_2O = 64,00% C und 8,78% H.

Nimmt man an, daß sich je ein Molekül Anhydrogitaligenin mit einem Molekül Digitoxose vereinige,

$$C_{22}H_{34}O_5 + C_6H_{12}O_4 = C_{28}H_{46}O_9,$$

so bekommt man für das Anhydrogitalin die Formel $C_{28}H_{46}O_9$; berechnet 63,83% C und 8,8% H.

Gitalin.

0.1501 g Substanz gaben 0.3416 g CO_2 und 0,1155 g HO_2 = 62,07% C und 8,58% H.

0.1441 g Substanz gaben 0.3263 g CO_2 und 0,1119 g HO_2 = 61,74% C und 8,66% H.

Aus der Formel des Anhydrogitalins ergibt sich für diejenige des Gitalins $C_{28}H_{48}O_{10}$ mit 61,72% C und 8,88% H.

Krystallwassergehalt des Gitalins.

0,2350 g krystallisiertes, lufttrockenes Gitalinhydrat verloren im Exsikkator über H_2SO_4 0,0275 g H_2O = 11,70%.

0.2032 g krystallisiertes, lufttrockenes Gitalinhydrat verloren im Exsikkator über H_2SO_4 0,0257 g H_2O = 12,64%.

$C_{28}H_{48}O_{10} + 4\,H_2O$: berechnet 11,68% H_2O.

Die aus einander abgeleiteten Formeln dieser Körper stimmen ganz gut zu den erhaltenen Analysenresultaten; immerhin sind diese Formeln durch das vorliegende Material noch nicht genügend sicher gestellt, und ich betrachte dieselben erst als das ungefähre Bild der betreffenden hochmolekularen Substanzen.

Weitere Glykoside, insbesondere das wirkliche Digitoxin konnte ich im Wasserauszuge der Blätter nicht entdecken. Zur nun folgenden alkoholischen Extraktion darf nur ein stark verdünnter Alkohol verwendet werden, da sonst nur große Mengen des hinderlichen Chlorophylls sich mit den weitern Glykosiden mitlösen, nicht aber etwa andere oder mehr Glykoside.

II. Alkoholischer Auszug der Digitalisblätter.

4,5 kg der mit Wasser erschöpften, scharf abgepreßten, aber nicht weiter getrockneten Blätter werden mit einer Mischung von 3 kg Alkohol und 3 kg Wasser übergossen, über Nacht stehen gelassen, abgepreßt und sofort noch zweimal mit gleichverdünntem Alkohol ausgezogen, die vereinigten Auszüge mit einer konzentrierten warmen Lösung von 0,5 kg Bleiacetat gefällt, abfiltriert und unter Zusatz von 10 g Calciumkarbonat auf ein Drittel ihres

Gewichtes am Wasserbade mit Rührer abgedampft. Hierbei bildet sich beträchtliche Ausscheidung, welche zusammen mit dem Kalke abfiltriert wird. Dem Filtrate läßt sich auch durch Ausäthern nur noch ganz wenig Glykosid nebst reichlichen Mengen Luteolin entziehen. Der Filterinhalt wird nun mit 2%iger Sodalösung erschöpfend ausgewaschen, was recht lange dauert, dann getrocknet, das trockene Pulver fünfmal mit je 150,0 g Chloroform ausgekocht, jeweilen abgesaugt und die Chloroformauszüge abdestilliert. Das Chloroform nimmt Digitoxin auf, die in Chloroform unlösliche Partie enthält außer Kalk noch ein weiteres Glykosid und wird nachher weiter verarbeitet.

Die Chloroformauszüge geben 2,5 g grün gefärbten Rückstand, welcher sich mit kräftiger Grünfärbung in 100 g Alkohol löst. Durch Digestion mit 2 g Blutkohle kann dieser Lösung das Chlorophyll entzogen werden, dagegen hält sie noch einen gelben Farbstoff zurück. Sie wird mit 30 g Wasser versetzt und zur Trockene abgedunstet, der Rückstand mit der 30 fachen Menge Chloroform geschüttelt und, wenn auch nicht völlige Lösung eingetreten ist, nun unter ständigem Umschwenken die doppelte Gewichtsmenge Aether zulaufen gelassen, nach mehrstündigem Stehen die Fällung abfiltriert und mit etwas Aether gewaschen. Die Fällung, 1,5 g, ist jetzt ganz farblos, die Aetherlösung aber stark gelb. Durch Sodalösung läßt sich dieser Farbstoff nicht ausschütteln, wohl aber kann man das im Aether enthaltene Glykosid mit Benzol weiter reinigen. Man kocht den Rückstand der Aetherlösung mehrmals mit je 10 Teilen Benzol, welches ihn nur teilweise löst, läßt zusammen abkühlen und gießt dann die gelbgefärbte Lauge ab, bis sie keinen Farbstoff mehr aufnimmt. Man erhält so wieder etwa 0,5 g fast reines Glykosid und aus der goldgelben Benzollauge durch Abdestillieren und Wiederaufnehmen in ganz wenig Benzol nochmals ein wenig, total mit der Aetherausscheidung zusammen 2,0 g.

Digitoxin.

Dieses Rohglykosid wurde von früheren Autoren als Digitoxin betrachtet; es gibt aber mit Kiliani'schem Reagens Braunfärbung mit starkem Stich ins Violette; beim Umkrystallisieren aus Alkohol lassen sich daraus unlösliche Partien gewinnen, welche sich mit Kiliani'schem Reagens rein violett färben; durch Lösen in Chloroform und Fällen mit Petroläther amorph gemacht, wird es zum Teil löslich in Wasser. Es ergab sich daraus, daß eine Mischung vorliegt von Digitoxin mit Gitalin und Anhydrogitalin, welche sich aber weder durch Kry-

stallisieren aus Alkohol noch durch eine andere Methode direkt trennen liessen; erst nach völligem Umwandeln des Gitalins in Anhydrogitalin auf umständlichem Wege war eine Reindarstellung des Digitoxins möglich. Die 2 g Rohglykosid werden hierzu mit 20 g verdünntem Spiritus mehrmals auf dem Wasserbade eingedunstet und der Rückstand dann mit 15 Teilen Chloroform kräftig geschüttelt und abgesaugt; hierbei bleiben von Chloroform ungelöst auf dem Filter 0,55 g Substanz, welche rein violette Farbenreaktion gibt und sich zu reinem Anhydrogitalin umkrystallisieren läßt. Das Chloroformlösliche wird weiter abwechselnd je mehrmals mit verdünntem Spiritus abgedunstet und wieder mit Chloroform behandelt, bis keine in 15 Teilen Chloroform unlöslichen Anteile mehr entstehen und bis die Farbenreaktion rein braun geworden ist. Ein noch empfindlicheres Kriterium ist der Schmelzpunkt; wird unreines Digitoxin aus verdünntem Alkohol krystallisiert und an bloßer Luft getrocknet, so verrät sich ein Gitalingehalt durch mehr oder weniger starkes Sintern bei 75° und unscharfes Schmelzen bei ca. 220°. Das gereinigte Produkt wird dann in 15 Teilen Alkohol heiß gelöst, das Filtrat auf ein Drittel abgedunstet und krystallisieren gelassen.

Natürlich ist eine so umständliche Reinigung mit sehr großen Verlusten verbunden, und es wurde schließlich eine Ausbeute von nur 0,15‰ an reinem Digitoxin erhalten. Dieses löst sich in 12 Teilen kochendem Alkohol, zur Erzielung einer kräftigen Krystallisation muß die Lösung aber auf 1:5 konzentriert werden; man erhält dann daraus schöne tafelförmige Krystalle, welche bei 245° schmelzen. Es löst sich auch in 15 Teilen heißem verdünntem Alkohol und diese Lösung gibt beim Erkalten kräftige Krystallisation. Das schärfste Merkmal für Reinheitsprüfung ist folgendes: Digitoxin aus verdünntem Alkohol von 69—70 Vol.-pCt. umkrystallisiert und an der Luft getrocknet darf bei 75—80° absolut keine Sinterung zeigen. In Kiliani's Reagens löst es sich mit rein brauner Farbe, in auffallendem Licht ist die Lösung undurchsichtig. Bei der Keller'schen Reaktion entsteht in der Trennungszone ein brauner Ring und darüber färbt sich der Eisessig nach und nach blau bis blaugrün, nach unten in der Schwefelsäure entsteht gar keine Reaktion. In Wasser ist das Digitoxin ganz unlöslich, beim Kochen mit Alkohol und verdünnter Säure liefert es eine Lösung, welche Fehling'sche Lösung kräftig reduziert.

Zur Vornahme der Hydrolyse wurde 0,5 g Digitoxin mit 10 g Alkohol und 5 g verdünnter 10%iger Salzsäure 3 Minuten

im Wasserbade gekocht, dann mit Wasser auf 50 g verdünnt, nach einigen Stunden die Ausscheidung abfiltriert und der Lauge der noch darin enthaltene Anteil mit Chloroform entzogen.

Durch Lösen in 6 Teilen Alkohol und sorgfältigen Zusatz von Wasser wurde das Digitoxigenin dann umkrystallisiert. Hierbei konnte ich nur farblose Krystalle von einer Krystallform entdecken, dagegen gaben dieselben mit Kiliani'schem Reagens zuerst Braunfärbung mit ziemlichem Stich ins Violette. Durch weiteres Umkrystallisieren wurden dann kurze Bruchstücke von derben Krystallen erhalten, welche bei 230° zu erweichen beginnen und bei 236° geschmolzen sind. Eine Spur davon mit Kilianischem Reagens übergossen, löst sich sofort; die Lösung färbt sich langsam braun, nimmt dann vorübergehend leichten Violettstich an und ist nach $\frac{1}{4}$ Stunde wieder rein braun in durchfallendem Lichte, in auffallendem etwas trüb dunkelbraun. Die Farbenreaktion des reinen Digitoxigenins dürfte rein braun sein und die Beimengung von violetten Nuancen dem Umstande zuzuschreiben sein, daß das Digitoxin immer noch eine Spur Gitalin enthielt.

Die vom Digitoxigenin abfiltrierte und auschloroformierte Lösung lieferte dann bei der üblichen Verarbeitung ca. 0,3 g Zuckersirup, aus dem sich Digitoxose herauskrystallisieren ließ. Die Gewichtsmenge derselben beweist deutlich, daß sie nicht bloß von einer Spur verunreinigenden Gitalins, sondern aus dem Digitoxin selbst entstanden sein muß. Durch die Hydrolyse bin ich also zu demselben Resultate gelangt wie Kiliani, daß nämlich das Digitoxin ein Glykosid ist.

Dagegen fand ich bezüglich einiger Eigenschaften des Digitoxins von Kiliani abweichende Resultate; so erhielt dieser nebst dem über 240° schmelzenden wasserfreien Glykoside beim Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol noch ein bei 145—150° schmelzendes Hydrat. Ich konnte diesen Schmelzpunkt nie beobachten, sondern bekam von reinem Digitoxin auch mit verdünntem Alkohol nur die bei 246° schmelzenden Krystalle. Aus dieser sowie anderen Angaben betreffend Farbenreaktion und Verhalten bei der Hydrolyse glaube ich den Schluß ziehen zu dürfen, daß Kiliani's Digitoxin noch nicht ganz rein war, sondern einen ziemlichen Mitanteil des damals noch unbekannten Gitalins enthielt. Auch aus dem Merck'schen Handelsdigitoxin konnte ich regelmäßig nach meinem bei der Digitoxinreinigung angegebenen Verfahren erhebliche Mengen von Anhydro-

gitalin, abscheiden und ich führe die von Kiliani[1]) am Merck'schen Digitoxin gemachte Beobachtung, daß sich dasselbe schon beim Kochen mit verdünntem Alkohol zersetzte und welche er als Hydrolyse deutete, ebenfalls auf die Verunreinigung mit Gitalin zurück. Mischungen von Digitoxin mit Gitalin und Anhydrogitalin geben oft aus Alkohol Krystallisationen, welche dem reinen Digitoxin sehr ähnlich sind und auch ziemlich scharf bei 220—225° schmelzen.

Der Begriff Digitoxin ist überhaupt nach und nach ein etwas unklarer geworden. Digitoxin gibt die Keller'sche Reaktion, von welcher aber Kiliani nachgewiesen hat, daß sie nicht dem ganzen Glykosid als solchem eigentümlich ist, sondern nur seinem Zuckerspaltling, der Digitoxose. Es hat sich aber Keller[2]) bei Ausarbeitung seiner chemischen Wertbestimmungsmethode der Digitalisblätter nur auf diese Farbenreaktion gestützt und daraufhin seine Glykosidfraktion, welche diese Reaktion ergab, kurzweg als Digitoxin erklärt. Andererseits bezeichnet er eine andere Fraktion, welche die Kiliani'sche Reaktion aufwies, als Digitalinum verum und geriet damit in Widerspruch mit Kiliani, welcher die Anwesenheit von Digitalinum verum in den Blättern in Abrede stellte. Wie ich zeigte, werden die beiden Farbenreaktionen aber auch von meinem Gitalin hervorgerufen und es ist in der Tat das Gitalin, welches in der Keller'schen Glykosidmischung die beiden Reaktionen bewirkt. Zur Zeit als Keller seine Bestimmungsmethode ausarbeitete, war die Kenntnis der chemischen Bestandteile eben noch nicht fortgeschritten genug hierzu, andererseits genügen aber auch bloße Farbenreaktionen überhaupt nicht zur alleinigen Charakterisierung solcher Substanzen.

Kürzlich hat J. Burmann[3]) über ein dem Gitalin ähnliches Glykosid berichtet, das er Pseudodigitoxin nennt, ohne indes tiefer in seine chemische Natur einzudringen. Er stellte es dar aus einem dem Digitoxin Keller ähnlichen Rohmaterial und kommt ebenfalls zum Schluß, daß das nach Keller in den Digitalisblättern bestimmte Digitoxin nicht wirklich solches sei. Diese Folgerung geht jedoch etwas zu weit, denn da Keller die Blätter gleich mit verdünntem Alkohol auszieht, so nimmt er daraus sowohl das Digitoxin als das Gitalin auf, letzteres wiegt aber allerdings quantitativ stark vor in dem Gemenge.

---

[1]) Ber. XL., 2996.

[2]) Ber. d. pharm. Ges. 7, 125.

[3]) Schweiz. Wchschr. f. Pharm. 1911, 33.

Die Keller'sche Methode wurde eine Zeitlang viel gebraucht zur Wertbestimmung der Digitalisblätter, bis Vergleiche mit physiologischen Bestimmungsmethoden zeigten, daß sie häufig irreführende Resultate ergab. Während bei frischen Blättern die beiden Methoden ziemlich übereinstimmende Resultate lieferten, nahm der Wert unsorgfältig aufbewahrter Blätter nach der physiologischen Prüfung, welche sich wässeriger Auszüge bedient, schnell ab, während er nach der chemischen Methode, welche ihre Auszüge mit verdünntem Alkohol macht, ziemlich gleich blieb. Dieses Verhalten läßt sich nun leicht erklären, da es sich herausgestellt hat, daß das bestimmte Glykosid hauptsächlich aus Gitalin besteht, welches die Tendenz hat sowohl in ein krystallisiertes Hydrat, besonders aber in ein Anhydrid, überzugehen, welche beide in Wasser, besonders in heißem, fast unlöslich sind. Es bilden sich beim Aufbewahren schwer lösliche Gemische von Gitalin mit Anhydrogitalin, welche auch bewirken, daß ich bei der Darstellung des Gitalins nie seine Totalmenge in die wässerigen Auszüge erhalten konnte, sondern daß die mit Wasser erschöpften Blätter immer noch ziemlich viel Gitalin erst nachträglich zugleich mit dem Digitoxin an den verdünnten Alkohol abgaben.

Gitin.

Die durch Abdampfen des Alkoholauszuges der Blätter erhaltene Ausscheidung enthält nach dem Entzuge des Digitoxins vermittels Chloroform noch ein zweites Glykosid. Durch mehrmaliges Auskochen mit reichlichen Mengen Alkohol und heißes Absaugen trennt man dieses vom Kalkkarbonat, konzentriert die Auszüge etwas, entfärbt sie mit Blutkohle und dampft sie zur Krystallisation ein. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol werden die Krystalle so lange gereinigt, bis sie mit Kiliani'schem Reagens absolut keine Farbenreaktion mehr geben und dann noch aus verdünntem 70%igen Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt ca. 1‰.

Der Körper, den ich Gitin benennen will, krystallisiert in feinen verfilzten oder büschelig zusammengelegten Nadeln, welche bis 260° unverändert bleiben und dann bis 265° unter Verkohlung schmelzen. Er ist unlöslich in Wasser, Benzol, Essigäther, Chloroform, löslich in 250 Teilen kochendem Methylalkohol, in 120 Teilen kochendem Alkohol und in 25 Teilen heißem verdünnten 70%igen Alkohol. Aus den heißen Lösungen scheidet er sich beim Abkühlen kräftig wieder aus. Die aus verdünntem Alkohol ausgeschiedenen Krystalle enthalten 11,5% Krystallwasser, welches sie bei 115° vollständig wieder abgeben; sie besitzen denselben Schmelzpunkt

wie die wasserfreien Krystalle, ja gewöhnlich ist der ihrige noch etwas höher und schärfer. Das Gitin löst sich in Kiliani's Reagens, färbt dasselbe aber gar nicht und nach der physiologischen Prüfung, welche Herr Prof. Schmiedeberg vorzunehmen die Güte hatte, ist es ganz inaktiv.

Gitin ist ein Glykosid, welches sich aber nur langsam hydrolysieren läßt. 2 g wurden mit 80 g Alkohol und 40 g 10%iger Salzsäure 10 Stunden lang auf dem Wasserbade am Rückflußkühler gekocht, mit Wasser auf 400 g verdünnt und nach 24 Stunden die Ausscheidung abfiltriert und ausgewaschen. Sie erwies sich bei der Prüfung als vollständig zerlegt und betrug 0,8 g. Dieses Gitigenin wurde aus Alkohol umkrystallisiert; es braucht in reinem Zustande 25 Teile heißen Alkohol und krystallisiert daraus in farblosen schmalen, dünnen Prismen oder in dünnen Platten, welche unscharf bei 250—260° schmelzen und mit Kiliani's Reagens ebenfalls nicht reagieren.

Daneben wurde nach der üblichen Behandlung 1,1 g Zucker als Sirup erhalten; dieser gab bei der Oxydation mit Salpetersäure reichlich Schleimsäure und charakterisierte sich dadurch als Galaktose; eine andere Zuckerart konnte ich darin nicht entdecken.

Das Gitin zeigt in verschiedenen wichtigen Eigenschaften Uebereinstimmung mit dem Digitonin, sodaß ich erst Identität der beiden Glykoside vermutete. Genaue Vergleichung mit Kiliani's Originalpräparaten bestätigte diese Annahme aber nicht[1]), und es stellte sich inzwischen auch heraus, daß die Zuckergruppe der beiden nicht dieselbe ist, indem Digitoxin neben Galaktose noch Glucose enthält. Dagegen weist das Gitigenin wieder große Aehnlichkeit auf mit dem Digitogenin. Durch das Entgegenkommen von Herrn Prof. Kiliani war ich auch hier in der Lage, die beiden miteinander zu vergleichen. Beide färben sich nicht mit Kiliani'schem Reagens.

Gitigenin braucht zur Lösung 25 Teile kochenden 95%igen Alkohol und krystallisiert daraus entweder in schmalen dünnen Prismen oder in dünnen Platten vom Schmelzpunkte 250—260°.

Digitogenin Kiliani braucht gleichviel heißen Alkohol zur Lösung und krystallisiert daraus in denselben dünnen schmalen Prismen, welche aber bei 258—270° schmelzen. Ein von Herrn Prof. Windans stammendes Digitogeninmuster zeigt als Krystallform die dünnen Platten und den Schmelzpunkt 260—263°.

---

[1]) Schweiz. Wchschr. f. Pharm. 1911, No. 17.

0,01 Gitigenin und 0,01 Digitogenin Kiliani wurden nun zusammen in 0,5 g Alkohol gelöst, die Lösung im Vakuum zur Trockne verdunstet und von der Mischung der Schmelzpunkt bestimmt zu 255—260°. Der Schmelzpunkt dieser Substanzen ist nun zwar keine scharfe Konstante, immerhin aber ist durch die Mischung keine Veränderung derselben eingetreten, sondern derjenige des Gemisches liegt einfach in der Mitte.

Wie mir Herr Prof. Kiliani mitteilte, besitzt dagegen das Acetyldigitogenin den scharfen Schmelzpunkt von 180—181°. Ich acetylierte nun das Gitigenin nach der Vorschrift von Kiliani und erhielt daraus ein Derivat, dessen Schmelzpunkt ebenfalls bei 180—181° liegt, so daß also an der Identität von Gitigenin und Digitogenin nicht mehr zu zweifeln ist.

Das Gitin wird also bei der Hydrolyse zerlegt in Galaktose und in Digitogenin; es ist das dem Digitonin der Samen analoge inaktive Glykosid der Blätter. Bei seiner Analyse erhielt ich folgende Resultate:

1. 0,1638 g wasserfreie Substanz gaben 0,3321 g CO_2 und 0,1190 g H_2O.

2. 0,1755 g wasserfreie Substanz gaben 0,3551 g CO_2 und 0,1280 g H_2O.

	1.	2.
C	55,25	55,18%
H	8,05	8,09%

Nach dem Ergebnis der Hydrolyse sollte die Bruttoformel des Gitins dieselbe sein, wie diejenige des Digitonins. Meine für den Kohlenstoffgehalt gefundenen Zahlen sind etwas höher als die von Kiliani für das Digitonin erhaltenen; indessen hat eine Ableitung einer Formel daraus vorläufig keinen Zweck, da ja noch nicht einmal diejenige des Digitogenins völlig feststeht; ferner sind diese Verbrennungen sehr delikater Natur, und gestatten allein keine sichere Ableitung dieser hochmolekularen Formeln.

Die hauptsächlichsten Resultate meiner Untersuchung sind folgende:

Das Digitalëin der Blätter von Digitalis purpurea wurde unter dem Namen Gitalin rein dargestellt und als Hydrat von der Formel $C_{28}H_{48}O_{10} + 4\,H_2O$ auch krystallisiert erhalten.

Gitalin ist gegen Temperaturerhöhung und Reagentien sehr empfindlich und geht leicht über in das beständige Anhydrogitalin.

Anhydrogitalin wird durch Hydrolyse zerlegt in Anhydrogitaligenin und Digitoxose und steht also in chemischer Verwandtschaft zum Digitoxin.

Die Digitalisblätter enthalten ferner ein dem krystallisierten Digitonin Kiliani der Samen verwandtes neues krystallisiertes Glykosid, das Gitin, welches sich hydrolisieren läßt in Digitogenin und Galaktose.

Daneben enthalten die Blätter noch ein wirkliches, amorphes Saponin, ein Pentosenderivat, welches mit dem aus den Samen isolierten amorphen Digitonin Schmiedeberg identisch ist und für welches ich die Bezeichnung Digitsaponin vorschlage.

Das Digitoxin ist ein wirkliches Glykosid.

Das bei der chemischen Wertbestimmung der Blätter nach Keller erhaltene sogenannte Digitoxin besteht hauptsächlich aus Gitalin mit wenig Digitoxin.

Den Herren Prof. Schmiedeberg in Straßburg und Prof. Kiliani in Freiburg erstatte ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank für ihre gütigen Auskünfte.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Von Ernst Schmidt.

236. Ueber einige Abkömmlinge des Propiophenons.

Von Dr. F. W. Calließ, Apotheker.

Nachdem durch die Untersuchungen von E. Schmidt und G. Bümming[1]) festgestellt war, daß das Ephedrin und das Pseudoephedrin als Spaltungsprodukte Propiophenon und Methylamin liefern, schien die Möglichkeit gegeben zu sein, durch synthetischen Aufbau, ausgehend von dem Propiophenon, zu einem optisch inaktiven Isomeren jener Alkaloide zu gelangen. Unter der Annahme, daß dem Ephedrin und Pseudoephedrin die Formel:

$$C_6H_5—CH—CH—CH_3$$
$$OH \quad NH.CH_3,$$

---

[1]) Dieses Archiv 1909, 147.

zukommt, lag es nahe, das Propiophenon zunächst in α-Amidopropiophenon zu verwandeln, letzteres zu dem entsprechenden Karbinol zu reduzieren und dieses schließlich zu methylieren:

$$C_6H_5—CO—CH_2—CH_3$$
Propiophenon

$$C_6H_5—CO—CH.NH_2—CH_3$$
α-Amidopropiophenon

$$C_6H_5—CH.OH—CH.NH_2—CH_3$$
α-Amidopropiophenylcarbinol

$$C_6H_5—CH.OH—CH.NH.CH_3—CH_3$$
Methylamidoverbindung.

Ueber die Darstellung des α-Amidopropiophenons finden sich in der Literatur zwei Angaben. Chr. Schmidt[1]) ging hierzu aus von dem Brompropiophenon, L. Behr-Bregowski[2]) von dem α-Isonitrosopropiophenon. Die Identität der aus diesen beiden Ausgangsmaterialien erhältlichen Amidopropiophenone ist bisher experimentell nicht festgestellt, obschon dieselbe sehr wahrscheinlich ist, nachdem A. Goehring[3]) den Nachweis erbracht hat, daß das durch direkte Bromierung des Propiophenons gebildete Monobrompropiophenon als α-Brompropiophenon: $C_6H_5—CO—CHBr—CH_3$, anzusprechen ist.

Um die Identität der aus Brompropiophenon und aus α-Isonitrosopropiophenon darstellbaren Amidoketone experimentell festzustellen, wurden diese Verbindungen nach den Angaben von Chr. Schmidt, bezw. von L. Behr-Bregowski dargestellt und in ihren Eigenschaften direkt verglichen. Beide Amidopropiophenone haben sich hierbei als identisch erwiesen.

Als Ausgangsmaterial für diese Versuche diente Propiophenon, welches von C. A. F. Kahlbaum in Berlin bezogen war. Dasselbe siedete bei 212°. Zur Ueberführung in Brompropiophenon wurden nach Angaben von Chr. Schmidt viermal je 10 g Propiophenon in Arbeit genommen. Das auf diese Weise erhaltene Brompropiophenon wurde alsdann durch Einwirkung von Phtalimidkalium in Phtalimidopropiophenon vom Schmelzpunkt 85° verwandelt, dieses durch Behandeln mit einer berechneten Menge von alkoholischer Kalilauge in das Kaliumsalz der Propiophenon-

[1]) Ber. d. chem. Ges. 1889, 3251.

[2]) Ibidem 1897, 1521.

[3]) Dieses Archiv 1909, 142.

phtalaminsäure übergeführt und aus letzterer dann durch Zusatz von Salzsäure die Propiophenonphtalaminsäure selbst, vom Schmelzpunkt 142°, gewonnen. Das durch Kochen mit rauchender Salzsäure aus letzterer Verbindung in Lösung erhaltene Hydrochlorid des Amidopropiophenons wurde von der ausgeschiedenen Phtalsäure getrennt, die Lösung desselben zur Trockne verdunstet und der Rückstand zur Entfernung der letzten Anteile der Phtalsäure von neuem in Wasser gelöst. Letztere Operation wurde zweimal wiederholt.

Das auf diese Weise als gelbliche, krystallinische Masse erhaltene Hydrochlorid wurde zur weiteren Reinigung hierauf in absolutem Alkohol gelöst und diese Lösung wiederholt mit wasserfreiem Aether überschichtet. Hierdurch schied sich das Hydrochlorid des Amidopropiophenons in dichten, feinen, weißen Nadeln, die bei 179—180° schmolzen, aus.

Die nach wiederholter Schichtung mit Aether resultierende Flüssigkeit wurde schließlich zur Trockne abdestilliert, der Rückstand von neuem in absolutem Alkohol gelöst und diese Lösung nach Entfärbung mit wenig Tierkohle abermals mit Aether überschichtet.

Zur Darstellung des α-Amidopropiophenons nach Behr-Bregowski wurde das Propiophenon zunächst nach den Angaben dieses Autors durch Einwirkung von Amylnitrit und Salzsäure in α-Nitrosopropiophenon: C_6H_5—CO—CH.NO—CH_3 verwandelt. Letzteres schmolz bei 110°; nach L. Classen und O. Manasse[1]) schmilzt dasselbe bei 108—110°. Die Reduktion der Nitrosoverbindung zur Amidoverbindung erfolgte durch Zinnchlorür und Salzsäure. Das hierdurch erhaltene Zinndoppelsalz schmolz bei 220°; nach Behr-Bregowski bei 223—225°. Das durch Zerlegung dieses Zinndoppelsalzes durch Schwefelwasserstoff erhaltene Hydrochlorid des α-Amidopropiophenons wurde schließlich, wie oben angegeben, zur Krystallisation gebracht. Dasselbe bildete feine, weiße Nadeln, die bei 179° schmolzen; nach Behr-Bregowski bei 183—184°.

Bei der Reduktion des α-Nitrosopropiophenons mit Zinnchlorür blieb stets ein Teil desselben unverändert. Dasselbe konnte jedoch leicht durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser von dem ziemlich leicht löslichen Zinndoppelsalze des α-Amidopropiophenons getrennt und dann durch nochmalige Behandlung mit Zinnchlorür in letzteres verwandelt werden.

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. 1889, 529.

Das aus Brompropiophenon erhaltene Amidopropiophenon mag im nachstehenden als I, das aus Nitrosopropiophenon gewonnene als II bezeichnet werden.

Hydrochloride, feine, lockere, weiße Nadeln, bei 179—180°, bezw. bei 179° schmelzend.

0,268 g Amidopropiophenonhydrochlorid I lieferten 0,2087 g AgCl.

	Gefunden:	Berechnet für C_6H_5—CO—CH.NH_2—CH_3, HCl:
Cl	19,26	19,1

0,2939 g Amidopropiophenonhydrochlorid II lieferten 0,2308 g AgCl.

	Gefunden:	Berechnet für C_6H_5—CO—CH.NH_2—CH_3, HCl:
Cl	19,4	19,1

Nitrate. Zur Darstellung der Nitrate beider Amidoketone wurden die Filtrate der zur Chlorbestimmung benutzten Lösungen durch Schwefelwasserstoff vom überschüssigen Silber befreit und nach dem Abfiltrieren des Schwefelsilbers und Zusatz einiger Tropfen Salpetersäure bei gelinder Wärme eingedunstet. Nach einigem Stehen über Aetzkalk schieden sich aus diesen Flüssigkeiten gut ausgebildete, säulenförmige Krystalle aus, deren Schmelzpunkte übereinstimmend bei 139—140° lagen.

Platindoppelsalze. Zur Identifizierung wurden weiter beide Amidoketone in wässeriger Lösung zunächst mit Platinchlorid versetzt, und diese Gemische dann der Krystallisation überlassen. Nach einiger Zeit schieden sich aus diesen Lösungen große, rotgelbe, säulenförmige Krystalle aus, die nach dem Trocknen im Exsikkator bei 195—196° schwarz wurden und unter Aufschäumen bei 200° schmolzen, was mit den Angaben von Behr-Bregowski übereinstimmt. Diese Platinate waren in Alkohol leicht, in Wasser weniger leicht löslich.

0,312 g des Platinsalzes des Amidopropiophenons I enthielten 0,087 g Pt.

	Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5$—CO—CH.NH_2—$CH_3)_2H_2PtCl_6$:
Pt	27,88	27,50

0,2517 g des Platinsalzes des Amidopropiophenons II enthielten 0,0696 g Pt.

	Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5$—CO—CH.NH_2—$CH_3)_2H_2PtCl_6$:
Pt	27,65	27,50

Golddoppelsalze. Weiter wurden beide Hydrochloride in Golddoppelsalze durch Versetzen ihrer wässerigen Lösung mit

Goldchloridlösung übergeführt, wobei sich bald gelbe Nadeln ausschieden, deren Schmelzpunkte nach dem Trocknen bei 151° lagen.

0,3508 g des Goldsalzes des Amidopropiophenons I enthielten 0,1413 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_6H_5—CO—CH.NH_2—CH_3.HAuCl_4$:
Au 40,28	40,29

0,364 g des Goldsalzes des Amidopropiophenons II enthielten 0,1464 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_6H_5—CO—CH.NH_2—CH_3.HAuCl_4$:
Au 40,22	40,29

Quecksilberchloriddoppelsalze. Die wässerigen Lösungen der Chlorhydrate des Amidopropiophenons I und II wurden mit gesättigter Quecksilberchloridlösung versetzt. Nach kurzer Zeit schieden sich feine, weiße Nadeln in dichten Büscheln aus, deren Schmelzpunkte nach dem Umkrystallisieren aus Wasser, unter Zusatz von etwas Quecksilberchloridlösung, übereinstimmend bei 126° lagen. Durch die unten angeführten Analysenwerte ergab es sich, daß diese Quecksilberchloriddoppelsalze zwei Moleküle Quecksilberchlorid enthielten und mit einem Moleküle Wasser krystallisierten, so daß denselben die Formel:

$$(C_6H_5—CO—CHNH_2—CH_3)\,HCl + 2\,HgCl_2 + H_2O$$

zukommt.

Als Quecksilber- und Chlorgehalt des aus dem Amidopropiophenon I dargestellten lufttrockenen Salzes wurde ermittelt:

0,2683 g lieferten 0,1682 g HgS und 0,2604 g AgCl.

	Gefunden:	Berechnet:
Hg	54,02	53,7
Cl	24,01	23,8

Die Quecksilber- und Chlorbestimmung des lufttrockenen Quecksilberchloriddoppelsalzes aus dem Amidopropiophenon II ergab:

0,2036 g lieferten 0,1276 g HgS und 0,1971 g AgCl.

	Gefunden:	Berechnet:
Hg	54,00	53,7
Cl	23,94	23,8

Eine Wassergehaltsbestimmung wurde nur von dem aus dem Amidopropiophenon II dargestellten Salze ausgeführt, die folgenden Wert ergab:

0,7579 g verloren im Dampftrockenschranke 0,0174 g an Gewicht.

	Gefunden:	Berechnet:
H_2O	2,29	2,41

Beim wiederholten Umkrystallisieren dieser Quecksilberchlorid-doppelsalze aus Wasser, ohne Zusatz von Quecksilberchlorid, wurde weiter ein Salz erhalten, das sich schon in der Krystallform wesentlich von dem anfangs erhaltenen unterschied. Während sich die ersten Krystalle in dichten, drusenartigen Anhäufungen weißer, glänzender Nadeln ausschieden, bildeten die zuletzt erhaltenen Krystalle einzelne, mattweise Nadeln. Nach dem Abpressen zwischen Fließpapier und vorsichtigem Trocknen an der Luft zeigten sie einen wesentlich höher liegenden Schmelzpunkt, nämlich 165°. Bei den wiederholt ausgeführten Versuchen, den Wassergehalt dieser Salze zu bestimmen, gelang es nicht, ein eindeutiges Resultat zu erhalten. Die Gewichtsabnahme erreichte weder beim längeren Trocknen über Aetzkalk im Exsikkator, noch beim Trocknen zunächst bei 65—70°, später bei 90—95° eine Grenze, wurde vielmehr ständig größer. Gleichzeitig hiermit trat eine allmählich stärker werdende Gelb- bis Braunfärbung der vorher rein weißen Substanz auf. Es mußte daher mit einer langsam fortschreitenden Zersetzung dieser Verbindung gerechnet werden. Aus diesem Grunde wurden diese Salze im lufttrockenen Zustande analysiert, und ihnen auf Grund der hierbei ermittelten Werte die Formel:

$$C_6H_5—CO—CHNH_2—CH_3, HCl + HgCl_2$$

zuerteilt.

Da diese Doppelsalze des Amidopropiophenons I und II in ihrer Krystallform, sowie in ihrem Schmelzpunkte vollständige Uebereinstimmung zeigten, so wurde nur von dem Quecksilberchloriddoppelsalze, das aus dem Amidopropiophenon I gewonnen war, eine Quecksilber- und Chlorbestimmung ausgeführt.

0,1970 g lieferten 0,0996 g HgS und 0,1851 g AgCl.

	Gefunden:	Berechnet:
Hg	43,56	43,81
Cl	23,24	23,33

Pikrate. Wurde zu der wässerigen Lösung beider Amidopropiophenonhydrochloride Natriumpikratlösung zugesetzt, so schieden sich die entsprechenden Pikrate als gelbe, fein krystallinische Massen aus, die sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol in gelbe Nadeln überführen ließen. Beide Pikrate bräunten sich in Uebereinstimmung mit den Angaben von Behr-Bregowski bei 145° und schmolzen unter Schwarzfärbung bei 160°.

Zinndoppelsalze. Zur weiteren Identifizierung wurde noch das Amidopropiophenon I in seine Zinndoppelverbindung übergeführt und mit dem bei der Darstellung des Amidopropio-

phenon II als Zwischenprodukt erhaltenen Zinndoppelsalze verglichen. In ihrem Schmelzpunkte zeigten beide Doppelsalze völlige Uebereinstimmung; er lag bei 219—220°.

Eine Zinnbestimmung des Zinndoppelsalzes des Amidopropiophenons I ergab:

0,230 g lieferten 0,0556 g SnO_2.

Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5—CO—CHNH_2—CH_3)_2H_2SnCl_6$:
Sn 19,05	18,83

Für das Zinnchloriddoppelsalz des Amidopropiophenon II wurde gefunden:

0,342 g lieferten 0,0823 g SnO_2.

Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5—CO—CHNH_2—CH_3)_2H_2SnCl_6$:
Sn 18.96	18,83

Durch diese vergleichende Untersuchung, deren Ergebnisse zur besseren Uebersicht in Form einer Tabelle hier noch einmal zusammengestellt sind, ist der Beweis erbracht, daß die Amidoketone I und II identisch sind.

Reduktion des α-Amidopropiophenons.

Die Reduktion des α-Amidopropiophenons zu dem ihm entsprechenden sekundären Alkohole, dem Amidoäthylphenylkarbinol:

$$C_6H_5—CHOH—CHNH_2—CH_3$$

erfolgte nach der von M. Kohn[1]) angegebenen Methode mit Hilfe von Natriumamalgam in saurer Lösung.

In Anlehnung an diese Angaben wurde zu einer Lösung von 15 g des salzsauren Amidoketones in etwa 400 ccm Wasser 240 g 4%iges Natriumamalgam und gleichzeitig ein Gemisch von 60 g 25%iger Salzsäure und 420 g Wasser in kleinen Mengen im Verlaufe von 24 Stunden zugesetzt. Durch Eiskühlung wurde die Temperatur dieses Reaktionsgemisches andauernd zwischen 0° und 5° erhalten und gleichzeitig sorgfältig darauf geachtet, daß die Flüssigkeit stets saure Reaktion zeigte. Nachdem das Natriumamalgam und die verdünnte Salzsäure unter diesen Vorsichtsmaßregeln allmählich eingetragen waren, wurde die Lösung vom Quecksilber abfiltriert, mit Natronlauge bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und zunächst auf dem Wasserbade auf ein kleines Volumen eingeengt, dann im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure völlig eingetrocknet. Zur Entfernung des gebildeten Chlornatriums wurde

[1]) Wiener akademische Monatshefte 1907, 330.

Amidopropiophenon.

Amidopropiophenon I, dargestellt aus α-Brompropiophenon.	**Amidopropiophenon II**, dargestellt aus α-Isonitrosopropiophenon.
Salzsaures Salz:	Salzsaures Salz:
C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, HCl	C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, HCl
Schmelzpunkt: 179°.	Schmelzpunkt: 179°.
Salpetersaures Salz:	Salpetersaures Salz:
C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, HNO_3	C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, HNO_3
Schmelzpunkt: 139—140°.	Schmelzpunkt: 139—140°.
Platindoppelsalz:	Platindoppelsalz:
$(C_6H_5$—CO—$CHNH_2$—$CH_3)_2H_2PtCl_6$	$(C_6H_5$—CO—$CHNH_2$—$CH_3)_2H_2PtCl_6$
Schmelzpunkt: 200°.	Schmelzpunkt: 200°.
Golddoppelsalz:	Golddoppelsalz:
$(C_6H_5$—CO—$CHNH_2$—$CH_3)HAuCl_4$	$(C_6H_5$—CO—$CHNH_2$—$CH_3)HAuCl_4$
Schmelzpunkt: 151°.	Schmelzpunkt: 151°.
Quecksilberdoppelsalze:	Quecksilberdoppelsalze:
1. C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, HCl + 2 $HgCl_2$ + H_2O	1. C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, HCl + 2 $HgCl_2$ + H_2O
Schmelzpunkt: 126°.	Schmelzpunkt: 126°.
2. C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, HCl + $HgCl_2$	2. C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, HCl + $HgCl_2$
Schmelzpunkt: 165°.	Schmelzpunkt: 165°.
Pikrat:	Pikrat:
C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, $C_6H_3N_3O_7$	C_6H_5—CO—$CHNH_2$—CH_3, $C_6H_3N_3O_7$
Schmelzpunkt: 160°.	Schmelzpunkt: 160°.
Zinndoppelsalz:	Zinndoppelsalz:
$(C_6H_5$—CO—$CHNH_2$—$CH_3)_2H_2SnCl_6$	$(C_6H_5$—CO—$CHNH_2$—$CH_3)_2H_2SnCl_6$
Schmelzpunkt: 220°.	Schmelzpunkt: 219—220°.

der trockene Rückstand alsdann wiederholt mit absolutem Alkohol ausgezogen und diese alkoholische Lösung, die das Reduktionsprodukt, das salzsaure Amidoäthylphenylkarbinol, enthalten mußte, wieder verdunstet. Hierbei blieb schließlich eine graubraune Masse zurück, die direkt zunächst nicht in eine krystallisierte Form übergeführt werden konnte. Es wurde daher ein Teil dieses Produktes in Alkohol gelöst und diese Lösung mit alkoholischer Platinchloridlösung versetzt, um das Platinsalz dieser Verbindung zu gewinnen. Da jedoch auch dieses sich nicht krystallinisch, sondern nur in öligen Tropfen ausschied, so wurde das Platin durch Schwefelwasserstoff wieder entfernt und die hierdurch gewonnene braungelbe Flüssigkeit zur weiteren Reinigung zunächst mit gesättigter Quecksilberchloridlösung versetzt. Bei ruhigem Stehen schieden sich hierdurch bräunliche, amorphe Flocken ab, so daß die darüber stehende Flüssigkeit bedeutend weniger gefärbt erschien. Nach dem Abfiltrieren dieser Flocken wurde das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff wieder ausgefällt, und das jetzt nur noch schwach gelblich gefärbte Filtrat nach dem Einengen auf dem Wasserbade wiederum mit alkoholischer Platinchloridlösung versetzt. Nach wiederholtem Umkrystallisieren der hierdurch bewirkten Fällung schieden sich schwer lösliche, gelbrote, sternförmig angeordnete Krystallnadeln aus, die beim Trocknen über Aetzkalk zu einem gelbroten Pulver zerfielen und den Schmelzpunkt 187—188° zeigten.

Zur Identifizierung des Amidoäthylphenylkarbinols wurde zunächst dieses Platinsalz einer Untersuchung unterzogen.

0,3868 g verloren im Wassertrockenschranke 0,0171 g Wasser.

	Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5—CHOH—CHNH_2—CH_3)_2H_2PtCl_6 + 2H_2O$:
H_2O	4,42	4,81

a) 0,081 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten beim Glühen 0,0223 g Pt.

b) 0,2672 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten beim Glühen 0,0729 g Pt.

0,2795 g im Wassertrockenschranke bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz lieferten 0,3089 g CO_2 und 0,1035 g H_2O.

	Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5—CHOH—CHNH_2—CH_3)_2H_2PtCl_6$:
C	30,14	30,33
H	4,14	3,93
Pt	a) 27,53 b) 27,28	27,38

Nachdem durch diese Analysenwerte das vorliegende Platindoppelsalz als das des Amidoalkohols charakterisiert war, wurde seine wässerige Lösung durch Schwefelwasserstoff vom Platin befreit,

und das Filtrat in das Golddoppelsalz übergeführt. Nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol resultierte dasselbe in gelben, seidenglänzenden Büschelnadeln, die nach dem Trocknen im Exsikkator bei 130° schmolzen.

0,4284 g lieferten beim Glühen 0,1719 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_6H_5—CHOH—CHNH_2—CH_3, HAuCl_4$:
Au 40,13	40,12

Weiter wurde hierauf versucht, aus diesen Doppelsalzen das Chlorid des Amidoäthylphenylkarbinols darzustellen. Zu diesem Zwecke wurde nach Entfernung des Goldes bezw. des Platins durch Schwefelwasserstoff das Filtrat dieser Niederschläge zur Trockne verdampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol aufgenommen und diese Lösung mit wasserfreiem Aether überschichtet. Hierbei schieden sich an der Schichtgrenze weiße, feine Nadeln aus.

0,1786 g lieferten 0,139 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_6H_5—CHOH—CHNH_2—CH_3, HCl$:
Cl 19,2	18,9

Da auf diesem Wege nur eine geringe Ausbeute an reinem Amidoalkoholhydrochlorid zu erzielen war, so wurde versucht, diese Verbindung dem eingedampften Filtrate vom Schwefelwasserstoffniederschlage der mit Quecksilberchlorid gereinigten Lösung durch längeres Kochen mit Petroläther am Rückflußkühler zu entziehen. Nach dem Abfiltrieren und Erkalten schieden sich zwar feine weiße Nadeln aus diesem Lösungsmittel aus, jedoch war auch hier die Ausbeute wenig befriedigend. Eine bessere Ausbeute ergab sich dagegen, als die konzentrierte Lösung dieses Chlorids mit entwässertem Natriumkarbonat alkalisch gemacht und dann wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Nach dem Verjagen des Chloroforms blieb eine gelbliche, krystallinische Masse zurück, die mit Aether am Rückflußkühler drei Stunden lang gekocht wurde. Aus der schnell filtrierten ätherischen Lösung schieden sich bald schwach gelblich gefärbte Einzelkrystalle aus, die nach dem Trocknen über Aetzkalk bei 101° schmolzen.

0,1251 g lieferten 0,3271 g CO_2 und 0,0099 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_6H_5—CHOH—CHNH_2—CH_3$:
C 71,31	71,51
H 8,85	8,60

Dieses freie Amidoäthylphenylkarbinol wurde sodann in sein salzsaures Salz übergeführt, das in farblosen Nadeln krystallisierte und bei 191° schmolz.

0,1428 g lieferten 0,1086 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5—CHOH—CHNH_2—CH_3)HCl$:
Cl 18,81	18,9

Methylierung des Amidoäthylphenylkarbinols.

Zur Methylierung des Amidoäthylphenylkarbinols wurde 1 g seines Hydrochlorids in 15 ccm Methylalkohol gelöst, diese Lösung mit einer berechneten Menge methylalkoholischer Kalilauge und dann mit Jodmethyl im Ueberschuß versetzt. Nach achttägigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wurde hierauf dieses Reaktionsgemisch auf dem Wasserbade zur Entfernung des Methylalkohols und des überschüssigen Jodmethyls eingedunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und die Lösung mit feuchtem Chlorsilber versetzt, um das Methylierungsprodukt in sein Chlorid überzuführen. Das Filtrat von dem Chlorsilber und Jodsilber wurde dann auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Alkohol ausgezogen und versucht, durch Zusatz von Platinchloridlösung ein Platinsalz darzustellen. Eine krystallisierende Verbindung konnte jedoch hieraus nicht isoliert werden.

Es wurde daher eine weitere Probe des Amidoäthylphenylkarbinolhydrochlorids (1,5 g) in der gleichen Weise in Methylalkohol gelöst, diese Lösung mit Kalilauge versetzt und dies Gemisch dann vier Stunden im geschlossenen Rohre auf 100° erhitzt. Nach dieser Zeit wurde dies Produkt der gleichen Behandlung mit Chlorsilber, wie oben angegeben, unterzogen. Hierbei gelang es, aus alkoholischer Lösung ein in kleinen Nadeln krystallisierendes Platindoppelsalz darzustellen, dessen Schmelzpunkt nicht scharf zu beobachten war; bei 190° schwärzte sich diese Verbindung, um unter Aufschäumen zwischen 193° und 195° zu schmelzen.

0,5435 g lieferten beim Glühen 0,1455 g Pt.

Gefunden:
Pt 26,77.

Ein Platindoppelsalz der Formel:

$$(C_6H_5—CHOH—CHNHCH_3—CH_3)_2\ H_2PtCl_6$$

würde 26,35% Platin, ein Platindoppelsalz der Formel:

$$(C_6H_5—CHOH—CHN[CH_3]_2—CH_3)_2H_2PtCl_6$$

dagegen 25,39% Platin enthalten.

Aus der Platinbestimmung dieses Doppelsalzes war somit nicht zu ersehen, welche Verbindung hier vorlag. Es mußte ferner mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß das erhaltene Methylierungsprodukt nicht nur ein Gemisch der obigen Verbindungen darstellte, sondern sich vielleicht im wesentlichen nur aus einem Doppelsalze einer quaternären Ammoniumbase zusammensetzte. Es war dies um so wahrscheinlicher, als bei den Methylierungs-

versuchen des Ephedrins und des Pseudoephedrins, neben wenig tertiärer Base, im wesentlichen quaternäre Base gebildet wird.

Es wurde daher eine Trennung dieser möglicherweise auch hier vorliegenden Methylierungsprodukte versucht, indem das bei der Methylierung des Reduktionsproduktes mit Jodmethyl in der Kälte erhaltene Jodid nicht mit Chlorsilber, sondern mit frisch gefälltem Silberoxyd umgesetzt und das so erhaltene Gemisch dann in einem Scheidetrichter zunächst mit Aether ausgeschüttelt wurde. Hierbei mußte die tertiäre Base von dem Aether aufgenommen und von der quaternären, die in der wässerigen Lösung verbleibt, getrennt werden. Der Aether hinterließ nach dem Verdunsten nur wenige ölige Tropfen. Die geringe Menge dieser, vielleicht tertiären Base wurde in ihr Golddoppelsalz übergeführt, von dem jedoch nur ganz wenige Flitterchen erhalten werden konnten.

Die wässerige Flüssigkeit, welche die Hauptmenge des Reaktionsproduktes in Gestalt der quartären Base enthalten mußte, wurde dann abfiltriert, etwa gelöstes Silber durch Zusatz von wenig Salzsäure ausgefällt und die ganze Flüssigkeit dann nach dem Einengen auf dem Wasserbade in ein Golddoppelsalz übergeführt. Dieses bildete nach dem Umkrystallisieren gelbe blätterige Krystalle, die in Wasser schwer löslich waren und den Schmelzpunkt 171 bis 172° zeigten.

a) 0,2188 g lieferten beim Glühen 0,0808 g Au.
b) 0,6366 g lieferten beim Glühen 0,2356 g Au.

	Gefunden:		Berechnet für $C_6H_5—CHOH—C_2H_4N(CH_3)_3Cl, AuCl_3$:
Au	a) 36,93	b) 37,01	36,96

Aus diesem Golddoppelsalze wurde dann das Gold durch Schwefelwasserstoff entfernt und die Lösung durch Zusatz von Platinchloridlösung in ein Platindoppelsalz übergeführt. Letzteres resultierte in in Wasser schwer löslichen, feinen Nadeln, die bei 245° schwarz wurden und bei 247° unter Aufschäumen schmolzen.

0,2553 g lieferten beim Glühen 0,0626 g Pt.

	Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5—CHOH—C_2H_4N[CH_3]_3Cl)_2PtCl_4$:
Pt	24,52	24,50

Diese Doppelsalze sind isomer mit den entsprechenden Verbindungen der optisch aktiven quaternären Methylammoniumbasen des Ephedrins und des Pseudoephedrins, welche von Miller[1]) und von Emde[2]) dargestellt sind. Diese Doppelsalze

[1]) Dieses Archiv 1902, 490.
[2]) Ibidem 1906, 246.

müßten dagegen identisch sein mit Verbindungen, die A. Goehring[1]) dargestellt hat, indem er das mit Hilfe der Grignard'schen Reaktion dargestellte Aethylphenylkarbinol bromierte und dann dieses Produkt mit Trimethylamin in absolut-alkoholischer Lösung in Reaktion versetzte. Die Eigenschaften des aus diesem Einwirkungsprodukte erhaltenen Golddoppelsalzes sind in der Tat denen der im vorstehenden beschriebenen Verbindung sehr ähnlich, dagegen weichen die Platindoppelsalze in den Schmelzpunkten voneinander ab.

Ueber weitere Methylierungsversuche des Amidokarbinols wird später berichtet werden.

Methylierung des Amidopropiophenons.

Die Methylierung des Amidopropiophenons wurde mit Methylsulfat versucht. Das Resultat war jedoch nicht das gewünschte. Es wurde daher derselbe Weg eingeschlagen, wie bei der Methylierung des Amidoäthylphenylkarbinols und auch die dort als zweckmäßig befundene Trennung der Methylierungsprodukte durch Ausschütteln mit Aether ausgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde wie dort acht Tage bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, dann mit feuchtem Silberoxyd umgesetzt und hierauf mit Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand der Aetherlösung wurde alsdann mit Salzsäure aufgenommen und die Lösung mit Goldchloridlösung versetzt, wobei sofort ein dichter, flockiger Niederschlag entstand. Durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser konnte dieses Golddoppelsalz in glänzende kleine Blättchen verwandelt werden, die scharf bei 152° schmolzen.

0,2625 g lieferten beim Glühen 0,1003 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_6H_5—CO—C_2H_4N(CH_3)_2HAuCl_4$:
Au 38,2	38,1

Die restierende wässerige Flüssigkeit wurde sodann von dem Silberoxyd abfiltriert, mit Salzsäure versetzt und gleichfalls in das Golddoppelsalz übergeführt. Dieses bildete dem vorigen ähnliche, gleichfalls in Wasser schwer lösliche Blättchen, deren Schmelzpunkt zwischen 152° und 153° lag.

0,479 g lieferten beim Glühen 0,1778 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_6H_5—CO—C_2H_4N(CH_3)_3AuCl_4$:
Au 37,13	37,11

---

[1]) Ibidem 1909, 145.

Das erste dieser beiden Golddoppelsalze war demnach als das der tertiären Verbindung, das zweite als das der quartären Verbindung des Methylierungsproduktes anzusprechen.

Zur weiteren Kennzeichnung wurde das Golddoppelsalz der quartären Base durch Schwefelwasserstoff vom Golde befreit und diese Flüssigkeit dann in ein Platinsalz übergeführt. Dasselbe krystallisierte in kleinen, rotgelben Nadeln, die sich in Wasser nur schwer lösten. Dieses Doppelsalz schwärzt sich bei 212° und schmilzt dann bei 215°.

0,3542 g lieferten beim Glühen 0,088 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_6H_5—CO—C_2H_4N[CH_3]_3)_2PtCl_6$:
Pt 24,85	24,62

Diese quartäre Base ist bereits früher von A. Goehring [1]) dargestellt worden. Bei der Einwirkung von Trimethylamin auf α-Brompropiophenon erhielt derselbe ein Golddoppelsalz der quartären Base mit dem Schmelzpunkte 156°, das entsprechende Platindoppelsalz zeigt nach Goehring einen bedeutend höher liegenden Schmelzpunkt: 231°.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

237. Ueber das Ephedrin und Pseudoephedrin.

Von Ernst Schmidt.

(Eingegangen den 12. II. 1912.)

Die nachstehenden Mitteilungen betreffen einen Teil einer größeren Reihe von Versuchen, mit welchen ich im Verein mit meinen Schülern seit mehreren Jahren beschäftigt bin[2]), von Versuchen, die einesteils bezwecken, die Konstitution des Ephedrins und Pseudoephedrins zu ermitteln, anderenteils diese Basen selbst, oder wenigstens Isomere derselben, synthetisch darzustellen. Nachdem sich bei diesen Versuchen ergeben hatte, daß Ephedrin und Pseudoephedrin

[1]) Dieses Archiv 1909, 144.

[2]) Dieses Archiv 1902, 481; 1904, 380; 1905, 73; 1906, 239; 241; 1908, 210; 1909, 141; 1911, 305. Apotheker-Zeitung 1910, 677; 1911, 368.

strukturidentische Basen sind, deren Konstitution mit Wahrscheinlichkeit durch die Formel

$$C_6H_5-\overset{}{\underset{OH}{CH}}-\underset{NH.CH_3}{CH}-CH_3$$

zum Ausdruck gelangt, schien es von Interesse zu sein, ein Verfahren zu finden, nach welchem diese beiden optisch aktiven Alkaloide inaktiviert werden können, um dann diese inaktiven Verbindungen sowohl untereinander, als auch mit einer synthetisch dargestellten Base obiger Konstitution zu vergleichen. Obschon diese Versuche, welche durch Herrn F. W. Calließ zur Ausführung gelangten, bisher noch nicht zu dem gewünschten Resultate geführt haben, so wurden doch dabei eine Reihe von recht bemerkenswerten Beobachtungen gemacht, die vielleicht für die weitere Erforschung des Aufbaus der Moleküle jener beiden isomeren Alkaloide von Wert sein können.

Es hat sich bei diesen Versuchen, wie aus der nachstehenden Abhandlung hervorgeht, zunächst ergeben, daß das Ephedrin gegen Baryumhydroxyd bei höherer Temperatur beständig ist, indem es hierdurch weder inaktiviert, noch zu Pseudoephedrin umgelagert wird. Pseudoephedrin geht dagegen unter den gleichen Versuchsbedingungen in Ephedrin über.

Dem Verhalten gegen Baryumhydroxyd entspricht das Verhalten des Ephedrins und Pseudoephedrins gegen alkoholische Kalilauge. Dagegen wickelt sich der Reaktionsverlauf im entgegengesetzten Sinne unter dem Einfluß der konzentrierten Schwefelsäure ab, indem hierdurch, abgesehen von sekundären, noch weiter zu verfolgenden Reaktionen[1]), das Ephedrin in Pseudoephedrin verwandelt wird. Diese Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin ist hierbei anscheinend eine vollständige, sie unterscheidet sich daher wesentlich von der, welche beim Erhitzen mit Salzsäure von 25% eintritt, indem hier das Ephedrin nur zum Teil in Pseudoephedrin übergeht. Da umgekehrt, wie ich ebenfalls früher gezeigt habe, das Pseudoephedrin unter den gleichen Versuchsbedingungen in

[1]) Sowohl das durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure in der Kälte, als auch in der Wärme aus Ephedrin und Pseudoephedrin erhaltene Reaktionsprodukt lieferte, nach dem Entfernen der Schwefelsäure durch vorsichtigen Zusatz von Barytwasser und darauffolgendes Ansäuern des Filtrats mit Salzsäure, beim Vermischen mit Quecksilberchloridlösung sofort eine weiße, flockige Fällung, während dies bei dem Ephedrin und dem Pseudoephedrin nicht der Fall ist.

entsprechendem Umfange in Ephedrin verwandelt wird, so handelt es sich bei der Einwirkung der Salzsäure auf diese Basen nur um eine reversible, umkehrbare Reaktion.

In dem Verhalten gegen Essigsäureanhydrid und gegen salpetrige Säure stellen sich das Ephedrin und Pseudoephedrin der durch konzentrierte Schwefelsäure bedingten Reaktion insofern zur Seite, als auch durch diese Agentien eine Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin bewirkt wird, während das Pseudoephedrin selbst hierdurch keine Umlagerung erfährt. Es sind daher die bei dem weiteren Reaktionsverlauf aus dem Ephedrin und dem Pseudoephedrin gebildeten Monoacetylderivate und Nitrosoverbindungen identisch.

In welcher Weise die im vorstehenden skizzierten und im nachstehenden ausführlicher beschriebenen Beobachtungen durch die verschiedenartige räumliche Gruppierung der Einzelatome im Molekül dieser strukturidentischen Alkaloide zu erklären ist, mag zunächst dahingestellt bleiben. Es wird dies mit einiger Sicherheit erst dann möglich sein, wenn die Konstitution des Ephedrins und Pseudoephedrins experimentell noch sicherer festgestellt sein wird, als dies bisher der Fall ist. Ich hoffe, daß das weitere Studium der Spaltungsprodukte der quaternären Ammoniumbasen dieser beiden Alkaloide, sowie der damit isomeren Abkömmlinge des Propiophenons und Methyl-Benzylketons, welches mich schon längere Zeit beschäftigt, hierfür einige weitere Anhaltspunkte liefern wird. Hierüber soll in einer späteren Abhandlung berichtet werden.

Versuche zur Inaktivierung des naturellen Ephedrins und Pseudoephedrins.

Von Dr. F. W. Calließ, Apotheker[1]).

Die Inaktivierung des linksdrehenden Ephedrins und des rechtsdrehenden Pseudoephedrins wurde zunächst versucht durch Einwirkung von Baryumhydroxyd, von alkoholischer Kalilauge und von konzentrierter Schwefelsäure, sowie durch Ueberführung beider Basen in Acetylderivate und in Nitrosoverbindungen, und darauffolgende Regeneration derselben aus diesen Verbindungen.

Als Ausgangsmaterial für diese Versuche diente naturelles Ephedrin- und Pseudoephedrinhydrochlorid, welches in chemischer Reinheit von E. Merck in Darmstadt bezogen war.

---

[1]) Auszug aus der Inaugural-Dissertation, Marburg 1912.

A. Verhalten gegen Baryumhydroxyd.

1. Ephedrin.

Je 1 g Ephedrinhydrochlorid wurde mit Barytwasser bis zur stark alkalischen Reaktion versetzt, diese Lösung in ein Glasrohr eingeschlossen und dann 6 Stunden lang auf 160° erhitzt. Hierauf wurde aus der Flüssigkeit die Hauptmenge des angewendeten Baryumhydroxyds, zunächst durch Einleiten von CO_2 und dann der Rest desselben durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure, entfernt. Die baryumfreie Flüssigkeit wurde hierauf, nach Zusatz von Salzsäure, wiederholt zur Krystallisation eingedampft. Die hierdurch gewonnenen farblosen, nadelförmigen Krystalle schmolzen bei 210°, derselben Temperatur, bei welcher sich das als Ausgangsmaterial benutzte Ephedrinhydrochlorid verflüssigte. Die Prüfung dieser Krystalle auf ihr optisches Drehungsvermögen ergab:

$$[\alpha]_D^{20} = -33{,}7^\circ$$

(0,7007 g gelöst in 14,64 ccm Wasser, $\alpha = -3{,}04^\circ$, l = 18,86 cm).

Für reines Ephedrinhydrochlorid fanden unter ähnlichen Verhältnissen:

Miller[1]):	—36.66°
Emde[2]):	—34,96°
Gadamer[3]):	—35,3°
Bümming[4]):	—35,54°

Nach diesen Beobachtungen konnte somit das Ephedrin unter obigen Versuchsbedingungen kaum eine Veränderung erfahren haben.

Bei einem zweiten Versuche wurde daher abermals je 1 g Ephedrinhydrochlorid in überschüssigem Barytwasser gelöst, die Lösung jedoch noch mit 2 g gepulvertem Baryumhydroxyd versetzt. Nach achtstündigem Erhitzen auf 170—180° wurde alsdann das Baryum in der oben erörterten Weise aus dem Reaktionsprodukt entfernt, die baryumfreie Lösung hierauf mit Salzsäure versetzt und wiederholt zur Krystallisation eingedampft. Die hierbei erhaltenen Krystalle schmolzen bei 211° und zeigten ein Drehungsvermögen von:

$$[\alpha]_D^{20} = -34{,}3^\circ$$

(0,7 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = -3{,}23^\circ$, l = 20 cm).

Eine Inaktivierung des Ephedrins war somit auch unter diesen Bedingungen nicht erfolgt. Es wurde daher das Ephedrinhydro-

[1]) Dieses Archiv **1902**, 485.
[2]) Ibidem **1906**, 243.
[3]) Ibidem **1908**, 574.
[4]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1909.

chlorid mit einem noch größeren Ueberschuß von Baryumhydroxyd sieben Stunden lang auf 210° im geschlossenen Rohre erhitzt und das Reaktionsprodukt dann wie bisher von Baryum befreit. Obschon das Reaktionsprodukt in diesem Falle einen benzoeartigen und zugleich schwach ammoniakalischen Geruch besaß, der auf eine tiefergreifende Zersetzung eines Teils des angewendeten Ephedrins hinwies, war doch eine Inaktivierung desselben nicht erfolgt, wie die Bestimmung des Drehungsvermögens des aus diesem Reaktionsprodukte isolierten, bei 210° schmelzenden Hydrochlorids lehrte. Letzteres wurde ermittelt zu:

$$[\alpha]_D^{20} = -34,15^0$$

(0,7078 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = -3,25^0$, $l = 20$ cm).

2. Pseudoephedrin.

Da das Ephedrin eine auffallende Beständigkeit gegen Baryumhydroxyd zeigte, mußte es von Interesse sein, das Verhalten des damit isomeren Pseudoephedrins in der gleichen Richtung zu studieren. Es wurde daher je 1 g Pseudoephedrinhydrochlorid in überschüssigem Barytwasser gelöst, diese Lösung mit gepulvertem Baryumhydroxyd versetzt und das Gemisch dann acht Stunden lang im geschlossenen Rohre auf 170—180° erhitzt. Als hierauf das Reaktionsprodukt mit Aether bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt und das Lösungsmittel verdunstet wurde, resultierte eine dickflüssige Masse, die nach Zusatz von Salzsäure farblose, bei 211—212° schmelzende Krystalle lieferte. Die Bestimmung des Drehungsvermögens ergab:

$$[\alpha]_D^{15} = -33,8^0$$

(0,2134 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = -0,97^0$, $l = 20$ cm).

Aus diesen Daten geht hervor, daß die auf diese Weise erhaltenen Krystalle aus Ephedrinhydrochlorid bestanden, daß somit das Pseudoephedrinhydrochlorid unter obigen Bedingungen eine Umlagerung zu Ephedrin erfahren hatte. Auch die weiteren Krystallisationen, welche aus der Mutterlauge durch langsames Verdunsten erhalten wurden, stimmten in der Form und in dem Schmelzpunkt mit Ephedrinhydrochlorid überein. Eine Inaktivierung war daher auch hier nicht erzielt worden.

B. Verhalten gegen alkoholische Kalilauge.

Da die Inaktivierungsversuche des Ephedrins und Pseudoephedrins unter Anwendung von Baryumhydroxyd nicht zu dem gewünschten Resultat geführt hatten, wurden dieselben bei dem Ephedrin unter Benutzung einer stärkeren Base wiederholt.

2 g Ephedrinhydrochlorid wurden zu diesem Zwecke zunächst mit 15 g alkoholischer Kalilauge (1 : 3) vier Stunden lang auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Der Alkohol wurde hierauf verjagt, der Rückstand mit Aether ausgeschüttelt, die erzielte Lösung verdunstet und der sirupartige Rückstand in das Hydrochlorid verwandelt. Nach dem Umkrystallisieren der gebildeten Krystallmasse resultierten farblose, bei 212° schmelzende Prismen, deren Drehungsvermögen sich ergab als:

$$[\alpha]_D^{20} = -34,5^0$$

(0,704 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = -3,27^0$, $l = 20$ cm).

Da nach diesen Beobachtungen eine Inaktivierung des Ephedrins nicht eingetreten war, so wurden 1,5 g Ephedrinhydrochlorid mit 15 g alkoholischer Kalilauge (1 : 3) sechs Stunden lang im geschlossenen Rohr auf 100—110° erhitzt. Nach dem Verdunsten des Alkohols und Ausschütteln des Rückstandes mit Aether verblieb nach dem Abdunsten desselben eine farblose, sirupartige Flüssigkeit, welche beim Aufbewahren über Aetzkalk allmählich zu einer strahlig-krystallinischen, bei 40° schmelzenden Masse erstarrte. Der gleiche Schmelzpunkt wurde für Ephedrin von Miller[1]) gefunden. Durch Lösen dieser Krystallmasse in Salzsäure und Verdunsten dieser Lösung im Exsikkator konnten nur Krystalle vom Schmelzpunkt 212° gewonnen werden. Das Drehungsvermögen derselben ergab sich als:

$$[\alpha]_D^{20} = -34,6^0$$

(0,703 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = -3,27^0$, $l = 20$ cm).

Die alkoholische Kalilauge hatte somit ebensowenig inaktivierend auf das Ephedrin eingewirkt, wie das Baryumhydroxyd.

Die Einwirkung von wässeriger Natronlauge von 5—6% auf Ephedrinhydrochlorid ist bereits früher von E. Schmidt[2]) studiert worden; eine Inaktivierung des Ephedrins war hierbei jedoch ebenfalls nicht zu beobachten gewesen.

C. Verhalten des Ephedrins gegen konzentrierte Schwefelsäure.

Bei diesen Inaktivierungsversuchen wurde je 1 g Ephedrinhydrochlorid mit reiner konzentrierter Schwefelsäure in einem Kölbchen zu einem Brei angeschüttelt und letzterer dann vier Stunden lang auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsprodukt

---

[1]) Dieses Archiv 1902, 486.

[2]) Ibidem 1908, 212.

wurde hierauf mit konzentrierter Natriumkarbonatlösung übersättigt und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Die nach dem Verdunsten des Chloroforms restierende sirupartige Masse zeigte auch bei längerer Aufbewahrung im Exsikkator keine Neigung zur Krystallisation. Das gleiche war der Fall bei der Ueberführung dieses Produktes in ein Hydrochlorid. Es wurde daher versucht mit Hilfe des Golddoppelsalzes zu einem greifbaren Resultate zu gelangen. Zu diesem Zwecke wurde die wässerige Lösung jenes Hydrochlorids mit Goldchloridlösung in entsprechender Menge versetzt, die hierbei eintretende Trübung durch Zusatz von etwas Alkohol beseitigt und die Flüssigkeit alsdann der freiwilligen Verdunstung überlassen. Auch hierbei resultierten jedoch nur ölige Ausscheidungen, die ebenfalls nicht zur Krystallisation zu bringen waren. Das gesamte Produkt wurde daher von neuem, unter Zusatz von etwas Alkohol gelöst, diese Lösung durch Schwefelwasserstoff von Gold befreit und das Filtrat abermals, nach Entfernung des Schwefelwasserstoffs, in obiger Weise mit Goldchloridlösung versetzt. Bei der freiwilligen Verdunstung dieser Lösung schieden sich zunächst auch nur ölige Tropfen aus, die jedoch nach einiger Zeit zu Drusen von gelben, bei 124° schmelzenden Nadeln erstarrten. Die Analyse dieses Doppelsalzes ergab folgende Daten:

0,2856 g lieferten beim Glühen 0,1100 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HAuCl_4$:
Au 38,51	39,01

Nach dem Aeußern, dem Schmelzpunkt und der Zusammensetzung zu urteilen, lag in dem erhaltenen Golddoppelsalz das Aurat des Pseudoephedrins vor. Zur Bestätigung dieser Annahme wurde dasselbe durch Schwefelwasserstoff zerlegt und die Lösung des Chlorids zur Krystallisation gebracht. Es resultierten farblose, in Uebereinstimmung mit dem Hydrochlorid des Pseudoephedrins bei 176° schmelzende Krystalle. Die Bestimmung des Chlorgehalts ergab folgende Werte:

0,31 g lieferten 0,2218 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HCl$:
Cl 17,7	17,6

Das optische Drehungsvermögen dieser, als salzsaures Pseudoephedrin anzusprechenden Krystalle ergab sich als:

$$[\alpha]_D^{15} = + 59{,}16^0$$

(0,65 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = + 5{,}17^0$, $l = 20$ cm).

(Fortsetzung folgt.)

Neue Bücher für das Deutsche Haus zeigt der Stuttgarter Verlag **Strecker & Schröder** auf seinem unserer heutigen Nummer beiliegenden Prospekt an. Es sollen durchweg empfehlenswerte Bücher sein, die sich nach Angabe der Firma durch eine vorzügliche Ausstattung auszeichnen, und die erste Fachleute zu ihren Herausgebern zählen. Die Preise sind, wie der Verlag angibt, so niedrig gehalten, daß jedermann im Stande ist, sich einen der stattlichen Bände anzuschaffen.

INHALT.

Eingegangene Beiträge.

W. Schulemann, Vitalfärbung und Chemotherapie.
E. Rupp und S. Goy, Ueber das Quecksilberoxycyanid.
E. Schmidt, Ueber das Kreatinin und dessen Oxime.

(Geschlossen den 3. V. 1912.)

Anzeigen.

1/1 Seite zum Preise von M 50.—; 1/2 Seite zum Preise von M 30.—; 1/4 Seite zum Preise von M 20.—; 1/8 Seite zum Preise von M 10.—. Die Grundschrift ist Petit. Beilage-Gebühr für das Tausend der Auflage — 5600 — M 10.—. Für Beilagen, welche nicht dem Format des „Archiv" entsprechen, bleibt besondere Vereinbarung vorbehalten.

Nach diesen Beobachtungen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß das Ephedrin durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure in Pseudoephedrin verwandelt wird. Sowohl die aus den weiteren Ausscheidungen des Golddoppelsalzes, als auch die aus den diversen Mutterlaugen gewonnenen Hydrochloride stimmten im Schmelzpunkt und in dem Drehungsvermögen mit Pseudoephedrinhydrochlorid überein, so daß die durch Schwefelsäure bewirkte Umlagerung des Ephedrins zu Pseudoephedrin eine vollständige zu sein scheint.

Das Ephedrin erleidet durch Schwefelsäure jedoch nicht allein beim Erwärmen, sondern auch schon bei gewöhnlicher Temperatur eine Veränderung, wie aus nachstehenden Versuchen hervorgeht.

Zur Orientierung über den Reaktionsverlauf wurden zunächst 0,75 g Ephedrinhydrochlorid (auf der Handwage gewogen) in 15 ccm reiner Schwefelsäure gelöst und diese Lösung alsdann, nachdem die Entwickelung von Chlorwasserstoff aufgehört hatte, sofort im 1 dm-Rohr polarisiert. Es ergab sich hierbei eine Ablenkung von + 4,3°. Diese Lösung wurde hierauf, gut verschlossen, 24 Stunden lang im Exsikkator aufbewahrt und alsdann von neuem auf ihr Drehungsvermögen untersucht. Letzteres konnte jedoch mit genügender Schärfe nicht direkt ermittelt werden, da die Lösung inzwischen eine gelbliche Farbe angenommen hatte. Es wurde dieselbe daher mit 15 ccm reiner Schwefelsäure verdünnt und hierauf das Drehungsvermögen ermittelt. Dasselbe ergab sich als + 1,42°. Nach weiterem 40 stündigen Stehen sank dasselbe auf + 1,05°.

Eine Lösung von 0,75 g Pseudoephedrinhydrochlorid in 15 ccm reiner Schwefelsäure zeigte zunächst eine Drehung von + 4,12°. Nach 24 stündigem Stehen und darauffolgender Verdünnung mit 15 ccm reiner Schwefelsäure betrug die Drehung noch + 1,35° und nach weiterer 40 stündiger Aufbewahrung noch + 1,12°.

Die Lösung des linksdrehenden Ephedrinhydrochlorids in reiner Schwefelsäure zeigte somit mit der entsprechenden des rechtsdrehenden Pseudoephedrinhydrochlorids, sowohl in der Richtung, als auch in der Stärke eine sehr bemerkenswerte Uebereinstimmung.

Nach diesem orientierenden Vorversuche wurden 0,8168 g getrockneten Ephedrinhydrochlorids in 14,114 ccm reiner Schwefelsäure gelöst und diese Lösung nach dem Aufhören der Chlorwasserstoffentwickelung sofort polarisiert. Es ergab sich im 1 dm-Rohr eine Ablenkung von + 4,23°. Nach 24 stündiger Aufbewahrung und darauffolgender Verdünnung der Lösung mit reiner Schwefelsäure zu 27,724 ccm wurde eine Ablenkung von + 1,98° ermittelt. Nach Verlauf von weiteren 15 Stunden ergab sich die Drehung zu

+ 1,4°, nach weiteren 9 Stunden zu + 1,3°, nach weiteren 16 Stunden zu + 1,05° und nach weiteren 8 Stunden zu + 1,03°.

Eine Lösung von 0,742 g getrockneten Pseudoephedrinhydrochlorids in 13,67 ccm reiner Schwefelsäure zeigte sofort eine Drehung von + 4,03°. Nach 24 stündigem Stehen und darauffolgender Verdünnung der Lösung mit reiner Schwefelsäure zu 27,2 ccm wurde eine Drehung von + 1,84° beobachtet. Nach Verlauf von weiteren 15 Stunden ergab sich die Drehung zu + 1,14°, nach weiteren 9 Stunden zu + 1,0°, nach weiteren 16 Stunden zu 0,95° und nach weiteren 8 Stunden zu + 0,93°.

Die spezifische Drehung würde sich somit unter obigen Bedingungen berechnen:

	Ephedrinsulfat	Pseudoephedrinsulfat
sofort	+ 73,10°	+ 74,25°
nach 24 Stunden	+ 67,22°	+ 67,45°
„ 39 „	+ 47,53°	+ 41,79°
„ 48 „	+ 44,13°	+ 36,67°
„ 64 „	+ 35,65°	+ 34,82°
„ 72 „	+ 34,96°	+ 34,10°

Die spezifische Drehung einer Lösung von Ephedrinhydrochlorid und Pseudoephedrinhydrochlorid in reiner Schwefelsäure ist somit innerhalb der Fehlergrenzen im Anfang und nach Verlauf von 72 Stunden gleich groß.

Die gleiche Anfangsdrehung der Lösungen des Ephedrinhydrochlorids und Pseudoephedrinhydrochlorids in reiner Schwefelsäure könnte dadurch eine Erklärung finden, daß hierbei das linksdrehende Ephedrin glatt in das rechtsdrehende Pseudoephedrin verwandelt wird. Ob dies wirklich der Fall ist und ob die starke Verminderung des Drehungsvermögens bei dem längeren Stehen dieser Lösung auf eine teilweise Inaktivierung des Pseudoephedrins oder auf eine andere Ursache zurückzuführen ist, bedarf noch einer weiteren Untersuchung. Vielleicht bringt das Studium der aus jenen Lösungen darstellbaren Quecksilberchloridverbindungen (siehe S. 155) in dieser Beziehung weiteren Aufschluß.

Ueber das Verhalten des Ephedrins und Pseudoephedrins gegen konzentrierte Schwefelsäure soll, im Anschluß an andere Versuche, demnächst noch weiter berichtet werden.

D. Verhalten gegen Essigsäureanhydrid.

Die Acetylverbindung des Ephedrins ist bereits von Miller[1]) dargestellt worden, dagegen liegen über die entsprechende Ver-

[1]) Dieses Archiv **1902**, 487.

bindung des Pseudoephedrins bisher keine Angaben vor. Die Darstellung und der Vergleich beider Acetylderivate mußte von Interesse sein, da einesteils bei deren Bildung die Möglichkeit molekularer Umlagerung vorlag, anderenteils es von vornherein nicht ausgeschlossen war, daß bei der Entacetylierung dieser Verbindungen zugleich eine Inaktivierung der betreffenden Base erfolgte.

1. Ephedrin.

Zur Darstellung des Acetylephedrins wurden 5 g Ephedrinhydrochlorid mit der zehnfachen Menge Essigsäureanhydrid vier Stunden lang in einem Kölbchen am Rückflußkühler im schwachen Sieden erhalten. Nach dem Verjagen des überschüssigen Essigsäureanhydrids auf dem Wasserbade resultierte ein braun gefärbtes, dickflüssiges Liquidum. Letzteres wurde in Aceton gelöst und die Lösung über Schwefelsäure der Verdunstung überlassen. Hierbei schieden sich allmählich blaßgelb gefärbte Krystalle aus, welche, nach dem Abspülen mit wenig Aceton, aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wurden. Auf diese Weise wurden farblose, tafelförmige Krystalle erhalten, die in Uebereinstimmung mit den Angaben Miller's bei 176° schmolzen.

0,1891 g lieferten 0,1098 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO.HCl$:
Cl 14,36	14,58

2. Pseudoephedrin.

Das, entsprechend dem Acetylephedrin, dargestellte Acetylpseudoephedrin krystallisierte ebenfalls in farblosen, bei 176° schmelzenden Tafeln. Die Analyse desselben ergab folgendes:

0,0818 g lieferten 0,049 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO.HCl$:
Cl 14,81	14,58

Die auffallende Uebereinstimmung der aus Ephedrin und Pseudoephedrin dargestellten Acetylverbindungen in der Krystallform, den Löslichkeitsverhältnissen und dem Schmelzpunkte gab zunächst Veranlassung zu einem Vergleich des beiderseitigen optischen Drehungsvermögens.

Für das salzsaure Acetylephedrin ergab sich als Drehungsvermögen

$$[\alpha]_D^{20} = + 96,8^0$$

(0,62 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = + 8,07^0$, $l = 20$ cm).

Das salzsaure Acetylpseudoephedrin zeigte ein Drehungsvermögen von:

$$[\alpha]_D^{20} = + 96,7^0$$

(0,603 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = + 7,84^0$, $l = 20$ cm).

Diese vollständige Uebereinstimmung in den Eigenschaften dieser beiden Acetylderivate konnte nur eine Erklärung darin finden, daß bei der Acetylierung das linksdrehende Ephedrin in das rechtsdrehende Pseudoephedrin verwandelt worden war. Zur Bestätigung dieser Annahme wurden zunächst die freien Acetylderivate, sowie die Platin- und Golddoppelsalze derselben dargestellt und untersucht.

Freies Acetylephedrin und Acetylpseudoephedrin. Zur Darstellung dieser Verbindungen wurden die beiden Hydrochloride in Wasser gelöst, die Lösung hierauf mit Natriumkarbonat stark alkalisch gemacht und in einem Kölbchen auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Flüssigkeit alsdann mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung verdunstet und der ölige Rückstand in den Exsikkator gestellt. Die allmählich gebildete krystallinische Masse wurde hierauf in verdünntem Alkohol gelöst und die Lösung alsdann der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei schieden sich farblose, strahlenförmig angeordnete, übereinstimmend bei 101° schmelzende Krystalle aus. Die Analyse dieser Krystalle ergab folgende Werte:

α) Freies Acetylephedrin:

0,1757 g ergaben 0,4465 g CO_2 und 0,1304 g H_2O.

Gefunden:		Berechnet für $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO$:
C	69,3	69,56
H	8,3	8,21

β) Freies Acetylpseudoephedrin:

0,1094 g ergaben 0,2784 g CO_2 und 0,0809 g H_2O.

Gefunden:		Berechnet für $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO$:
C	69,4	69,56
H	8,27	8,21

Platindoppelsalze. Bei der Darstellung dieser Doppelsalze mußte eine Erwärmung der betreffenden Lösungen mit Platinchlorid möglichst vermieden werden, da anderenfalls eine Abspaltung der Acetylgruppe eintrat. Es wurden daher die alkoholischen Lösungen der Hydrochloride der beiden Acetylverbindungen kalt mit Platinchloridlösung versetzt und zur Krystallisation beiseite gestellt. Hierbei schieden sich allmählich rotgelbe Krystallnadeln ab, welche übereinstimmend bei 183—184° schmolzen. Miller (l. c.) fand den Schmelzpunkt des Platindoppelsalzes des Acetylephedrins bei 185°. Die Analyse dieser Platindoppelsalze ergab folgende Werte:

α) Platindoppelsalz der Acetylverbindung des Ephedrins:
0,135 g lieferten beim Glühen 0,0317 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $[C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO]_2H_2PtCl_6$:
Pt 23,48	23,66

β) Platindoppelsalz der Acetylverbindung des Pseudoephedrins:
0,1802 g lieferten beim Glühen 0,0425 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $[C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO]_2H_2PtCl_6$:
Pt 23,59	23,66

Golddoppelsalze. Die in verdünnt alkoholischer Lösung, entsprechend den Platindoppelsalzen, dargestellten Aurate bildeten nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol, unter Vermeidung von Erwärmung, gelbe zu Büscheln vereinigte, bei 165° schmelzende Nadeln. Die Analyse derselben ergab folgende Daten:

α) Golddoppelsalz der Acetylverbindung des Ephedrins:
0,5256 g lieferten beim Glühen 0,19 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO . HAuCl_4$:
Au 36,15	36,02

β) Golddoppelsalz der Acetylverbindung des Pseudoephedrins:
0,4104 g lieferten beim Glühen 0,1477 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO . HAuCl_4$:
Au 35,99	36,02

Wie die in nachstehender Tabelle zusammengestellten Daten lehren, dürfte an der Identität der Acetylderivate des Ephedrins und Pseudoephedrins nicht zu zweifeln sein.

Acetyl-Ephedrin.	**Acetyl-Pseudoephedrin.**
Freies Acetyl-Ephedrin: $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO$ Schmelzpunkt: 101°.	Freies Acetyl-Pseudoephedrin: $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO$ Schmelzpunkt: 101°.
Salzsaures Salz: $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO . HCl$ Schmelzpunkt: 176°. Drehungsvermögen: $[\alpha]_D^{20} = + 96{,}8^0$.	Salzsaures Salz: $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO . HCl$ Schmelzpunkt: 176°. Drehungsvermögen: $[\alpha]_D^{20} = + 96{,}7^0$.
Platindoppelsalz: $[C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO]_2H_2PtCl_6$ Schmelzpunkt: 184°.	Platindoppelsalz: $[C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO]_2H_2PtCl_6$ Schmelzpunkt: 184°.
Golddoppelsalz: $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO . HAuCl_4$ Schmelzpunkt: 165°.	Golddoppelsalz: $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO . HAuCl_4$ Schmelzpunkt: 165°.

Nach diesen Beobachtungen war noch zu entscheiden, ob die Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin bei der Acetylierung eine vollständige, oder ob auch hier, ähnlich wie bei der Einwirkung der Salzsäure, nur ein Gleichgewichtszustand eingetreten war.

Zur Entscheidung dieser Frage wurden die Mutterlaugen der Acetylierungsprodukte, sowohl des Ephedrins, als auch des Pseudoephedrins, möglichst aufgearbeitet und die dabei erzielten Produkte durch Ermittelung des Schmelzpunktes und des Drehungsvermögens identifiziert.

Ephedrin. Bei der Darstellung des Acetylephedrinhydrochlorids verblieben schließlich sirupartige Massen, aus welchen durch Behandlung mit Aceton keine krystallisierten Produkte mehr erhalten werden konnten. Diese Massen wurden zur weiteren Reinigung in Aether suspendiert und wurde hierauf dieses Gemisch wiederholt mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt. Die auf diese Weise erhaltenen wässerigen Lösungen wurden alsdann bei mäßiger Wärme verdunstet und schließlich im Exsikkator der Krystallisation überlassen. Hierbei resultierte eine geringe Menge von nadelförmigen, bei 176° schmelzenden Krystallen. Das entsprechende Golddoppelsalz schmolz bei 165°. Zu weiteren Versuchen reichte die Menge dieser Krystalle nicht aus, immerhin stehen diese Beobachtungen mit den früheren, an dem Acetylephedrin gemachten, im Einklang.

Die mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelte Aethermischung wurde hierauf verdunstet, der Rückstand mit überschüssiger Sodalösung erwärmt und nach dem Erkalten mit Aether bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt. Beim Verdunsten dieser Auszüge verblieb ein fast farbloses Liquidum, welches nach Zusatz einer entsprechenden Menge Salzsäure und Aceton allmählich zu nadelförmigen, etwas gefärbten Krystallen erstarrte. Nach dem Abgießen gelang es dann, dieselben durch Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol, unter Zusatz von etwas Tierkohle, rein zu erhalten. Der Schmelzpunkt dieser Krystalle lag bei 176—177°.

0,4026 g lieferten 0,2339 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{14}(C_2H_3O)NO.HCl$:
Cl 14,37	14,58

Die aus den letzten Mutterlaugen isolierten Krystalle besaßen ebenfalls noch den Schmelzpunkt 177°, und zeigten ein optisches Drehungsvermögen von:

$$[\alpha]_D^{20} = + 96,2^0$$

(0,638 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = + 8,25^0$, $l = 20$ cm).

Hieraus dürfte wohl hervorgehen, daß das Ephedrin bei der Acetylierung vollständig in Pseudoephedrin übergeführt wird.

Pseudoephedrin. Die Aufarbeitung der Mutterlaugen des Acetylpseudoephedrinhydrochlorids erfolgte in derselben Weise, wie die des Acetylephedrinhydrochlorids. Die Ausschüttelung der Aethermischung mit salzsäurehaltigem Wasser lieferte hier eine größere Ausbeute an tafelförmigen, bei 177—178° schmelzenden Krystallen, als dies bei dem Acetylephedrin der Fall war. Dieselben erwiesen sich als **Pseudoephedrinhydrochlorid**.

0,3354 g lieferten 0,2378 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HCl$:
Cl 17,54	17,58

Auch die aus der mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelte Aethermischung, nach obigen Angaben, erhaltenen Hydrochloride bestanden aus Pseudoephedrinhydrochlorid. Die erste Krystallisation (I) schmolz bei 177°, die zweite Krystallisation (II) bei 176°.

I. 0,425 g lieferten 0,3039 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HCl$:
Cl 17,69	17,58

II. 0,7264 g lieferten 0,5194 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HCl$:
Cl 17,68	17,58

Das optische Drehungsvermögen dieser Krystalle ergab sich als:

$$[\alpha]_D^{15} = + 59,9^0$$

(0,524 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = + 4,22^0$, $l = 20$ cm).

Für Pseudoephedrinhydrochlorid fanden unter ähnlichen Bedingungen:

Flaecher:	+ 62,05°
Emde:	+ 61,73°
Bümming:	+ 59,52°

Es ist auffallend, daß die Mutterlaugen des Acetylpseudoephedrins bei ihrer Aufarbeitung nur Pseudoephedrinhydrochlorid lieferten, wogegen die des aus Ephedrin gewonnenen Acetylierungsproduktes unter den gleichen Versuchsbedingungen nur Acetylpseudoephedrinhydrochlorid ergaben.

Die freien Basen der Acetylverbindungen.

Da es nicht ausgeschlossen war, daß die identischen Acetylderivate des Ephedrins und Pseudoephedrins bei der Eliminierung der Acetylgruppe von neuem eine molekulare Verschiebung erleiden konnten, so wurden die freien Basen, bezw. deren Hydrochloride,

aus diesen Verbindungen wieder isoliert. Zu diesem Zwecke wurden diese Acetylprodukte mit der zehnfachen Menge Salzsäure von 25% 4—5 Stunden lang auf dem Wasserbade in einem mit Trichter bedecktem Kölbchen erhitzt. Hierauf wurde die Lösung zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert.

Ephedrin. Das bezügliche Acetylderivat lieferte unter obigen Bedingungen farblose, bei 175° schmelzende Nadeln.

0,2399 g lieferten 0,1712 g Chlorsilber.

Gefunden: 17,65% Cl.

Schmelzpunkt und Chlorgehalt weisen darauf hin, daß es sich bei diesem Produkte um Pseudoephedrinhydrochlorid handelt, welches einen Chlorgehalt von 17,6% aufweist und bei 176° schmilzt. Zur Bestätigung dieser Annahme wurde weiter das Drehungsvermögen dieser Krystalle bestimmt. Es ergab sich:

$$[\alpha]_D^{20} = +59,66^0$$

(0,6059 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = +4,86^0$, $l = 20$ cm).

Letzterer Wert stimmt mit denen überein, welche früher von anderen Autoren (s. oben) für Pseudoephedrinhydrochlorid ermittelt wurden.

Pseudoephedrin. Das bezügliche Acetylderivat lieferte unter obigen Bedingungen farblose, bei 175° schmelzende, nadelförmige Krystalle. Das Drehungsvermögen derselben ergab sich als:

$$[\alpha]_D^{20} = +59,55^0$$

(0,2673 g gelöst in 14,875 ccm Wasser, $\alpha = +2,14^0$, $l = 20$ cm).

Die aus diesen Hydrochloriden isolierten freien Basen krystallisierten in Blättchen, welche im Geruch und im Schmelzpunkt: 117°, mit Pseudoephedrin übereinstimmten.

Aus den Mutterlaugen obiger Hydrochloride resultierten lediglich Krystalle vom Schmelzpunkt 175°.

Aus der Beständigkeit, welche diese Acetylderivate beim längeren Erwärmen mit Sodalösung zeigen, der leichten Zersetzbarkeit, welche dagegen beim Kochen mit Salzsäure konstatiert wurde, dürfte zu schließen sein, daß die Acetylgruppe nicht in die OH-Gruppe, sondern in die NH.CH_3-Gruppe jener Basen eingetreten ist:

$$\begin{array}{l} C_6H_5-\dot{C}H-\dot{C}H-CH_3 \\ \qquad\quad\; OH \quad N.CH_3.C_2H_3O. \end{array}$$

Hiermit steht auch im Einklang, daß dieses Acetylderivat bei vierstündigem Erhitzen mit Jodmethyl auf 100° nur Pseudo-

ephedrin lieferte. Nach dem Verjagen des Jodmethyls, Alkalisieren des Rückstandes mit Sodalösung und Ausschütteln dieses Gemisches mit Aether resultierten beim Verdunsten der Aetherlösung blätterige, bei 115⁰ schmelzende Krystalle. Letztere lieferten ein Hydrochlorid vom Schmelzpunkt 176⁰ und einem Chlorgehalt von 17,54%, sowie ein Aurat vom Schmelzpunkt 125⁰ und einem Goldgehalt von 38,68%.

E. Verhalten gegen salpetrige Säure.

Von den Nitrosoverbindungen der Ephedrine ist bisher nur das Nitrosoephedrin von E. Merck[1]) durch Einwirkung von Natriumnitrit auf Ephedrinhydrochlorid dargestellt worden. Da die Möglichkeit vorlag, daß bei den Nitrosoverbindungen des Ephedrins und Pseudoephedrins ähnliche Verhältnisse obwalteten wie bei den Acetylderivaten, so wurden beide Verbindungen nach dieser Richtung hin untersucht.

Die aus Ephedrin- und Pseudoephedrinhydrochlorid, bei Gegenwart von Salzsäure, durch Einwirkung von Natriumnitrit gebildeten Nitrosoverbindungen schieden sich zunächst ölig ab. Dieselben wurden mit Aether ausgeschüttelt und die nach dem Verdunsten des Aethers restierenden sirupartigen Massen dann im Exsikkator der Krystallisation überlassen. Beide Verbindungen erstarrten hierbei allmählich zu langen, farblosen Nadeln. Das Nitrosoephedrin schmolz, entsprechend den Angaben von E. Merck, bei 78⁰, das Nitrosopseudoephedrin bei 80⁰.

Da die leichte Zersetzlichkeit dieser Nitrosoverbindungen einen weiteren direkten Vergleich derselben ausschloß, so wurden die betreffenden Basen daraus wieder isoliert. Zu diesem Zwecke wurden diese Nitrosoverbindungen vier Stunden lang mit Salzsäure von 25% auf dem Wasserbade erwärmt, die erzielte Lösung wurde dann zur Trockne verdunstet und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert.

Das Nitrosoephedrin lieferte hierbei farblose, bei 176⁰ schmelzende Nadeln von Pseudoephedrinhydrochlorid.

0,214 g lieferten 0,1528 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HCl$:
Cl 17,66	17,58

Das Nitrosopseudoephedrin ergab ebenfalls nadelförmige, bei 175⁰ schmelzende Krystalle von Pseudo-

[1]) E. Mercks Jahresbericht 1893.

ephedrinhydrochlorid. Die aus diesem Hydrochlorid isolierte freie Base schmolz, entsprechend dem Pseudoephedrin, bei 112°, das Aurat derselben bei 125°.

0,286 g lieferten beim Glühen 0,111 g Au.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{15}NO.HAuCl_4$:
Au 38,81	39,01

Bei der möglichst vollständigen Aufarbeitung der Mutterlaugen dieser Hydrochloride ergaben sich aus beiden Nitrosoverbindungen nur Krystalle vom Schmelzpunkt 175—176°, so daß wohl anzunehmen ist, daß auch durch salpetrige Säure eine vollständige Umwandlung des Ephedrins in Pseudoephedrin stattfindet, wogegen das Pseudoephedrin unter den gleichen Bedingungen als solches keine Veränderung erfährt.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

97. Ueber im ersten Jahrtausend v. Chr. bei der Einbalsamierung der Leichen in Aegypten und Carthago benutzte Harze.

Von A. Tschirch.

(Der experimentelle Teil von L. Reutter.)

(Eingegangen den 10. II. 1912.)

Nachdem ich durch vorläufig orientierende Arbeiten das Gesamtgebiet der Harze durchgangen habe, durfte ich auch einmal daran denken, den Versuch zu machen, antike Harze in das Gebiet der Untersuchungen einzubeziehen. Ich hatte schon früher einmal ein aus Carthago stammendes Gräber-Harz studiert. Die damals von Herrn Reutter und mir erzielten Resultate[1]) waren ermutigend und so habe ich es begrüßt, daß mein damaliger Mitarbeiter auf dem Gebiete weiter arbeiten wollte. Ueber die wesent-

---

[1]) Tschirch und Reutter, Ueber einige in carthaginiensischen Sarkophagen gefundene Harze (Arch. d. Pharm. 1904, 111) und Harze und Harzbehälter.

lichsten Resultate desselben soll im folgenden berichtet werden. Für das Detail verweise ich auf die demnächst selbständig im Buchhandel erscheinende Schrift von Louis Reutter, L'embaumement avant et après Jésus-Christ, Paris, Vicot frères.

Ueber die Einbalsamierung der Leichen im alten Aegypten[1]) besitzen wir sehr spärliche Nachrichten. Nur Herodot und Diodor machen einige Angaben.[2]) Aber auch diese müssen mit Vorsicht benutzt werden. Wenn man berücksichtigt, daß Herodot erzählt, die Aegypter hätten nicht den Weinstock, und die Assyrer nicht die Feige gekannt, und daß man ganz im Gegensatz hierzu schon jetzt zahlreiche Darstellungen der Kultur des Weinstockes auf ägyptischen Tempelwänden kennt und auf assyrischen Reliefs auch unzweifelhaft die Feige abgebildet findet, so erscheint auch die Nachprüfung der Angaben Herodots, über die Einbalsamierung dringend geboten. Sie ist möglich, da ja zahlreiche einbalsamierte Leichen erhalten sind. Ueber die Einbalsamierung der Leichen im alten, jetzt teilweise wieder aufgedeckten Carthago, bekanntlich einer phönikischen Gründung, haben wir

---

[1]) Ueber die Einbalsamierung und die dabei benutzten Stoffe sind besonders zu vergleichen: Passalacqua, Catal. rais. et hist. d. antiquit. découv. en Egypte, Paris 1826; (dort auch Verneuil und Fontenelle); Pettigrew, History of Egyptian Mummies, London 1834; J. F. A. Perrot, Essai sur les momies, Nîmes 1846; Elliot Smith, History of mummification Proc. Roy. Phil. Soc. Glasgow, 1910 (und zahlreiche andere Arbeiten: Contrib. to the study of mum. Mém. pres. à l'instit. Egypt. 5, 1906; ferner Bull. de l'inst. Egypt. 1907, 1908; Cairo Sc. Journ. 1908; Ann. d. serv. d'antiqu. 1903, 1906, 1907); W. A. Schmidt, Chem. u. biolog. Unters. von ägypt. Mumienmaterial nebst Betrachtungen über die Einbalsamierungsverfahren der alten Aegypter, Zeitschr. f. Physiol. 7 (1907), 369 und Ueber Mumienfettsäuren, Chem.-Zeit. 1908; Lortet et Gaillard, La faune momifié de l'anc. Egypte, Lyon 1909; Haas, Note of the inorganic constituents of two Egyptian Mummies, Chem. News 1909; Wallis Budge, Guide to the Egyptian Collect. in the Brit. Mus., London 1909; Rouyer, Notice sur les embaumements d. anc. Egypt. in Descript. de l'Egypte I; Daressy, Ann. Serv. d'Antiquit. de Egypte 1903; Wood Jones, Archaeolog. survey of Nubia, Cairo 1908; Gannal, Histoire de l'embaumement; Sucquet, De l'embaumement chez les anciens et les modernes, 1872; Parcelly, Etude crit. et histor. des embaumements, Lyon 1891; Maspero, Rituel de l'embaumement. Not. et extr. 24; Loret, la flore pharoonique. Joret, les plantes dans l'antiquité I (1897).

[2]) Wiedergegeben in Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie I, S. 1012.

gar keine Nachrichten aus dem Altertum, aber auch hier sind einbalsamierte Leichen neuerdings, besonders durch den unermüdlichen Pater Delattre, entdeckt worden und das auf ihnen gefundene Harz diente uns ja zu jener oben erwähnten ersten chemischen Untersuchung von Gräberharzen[1].

Herodot erwähnt als zur Einbalsamierung in Aegypten verwendete Substanzen außer „Natron", das ja in Aegypten an den Natronseen vorkommt, Myrrha, Cassia und andere Aromata sowie Cedernöl (Oel vom Cedernbaum), Palmwein und für die Binden Gummi. Er bemerkt, daß niemals Weihrauch dazu benutzt wurde.[2] Aber bekanntlich hielten die mit der Einbalsamierung beauftragten Priester ihre Rezepte geheim. Sie ließen sich das Einbalsamieren teuer bezahlen. Und Herodot konnte daher Nachrichten darüber nur von Hörensagen aus Laienkreisen erhalten. Zudem schrieb ja Herodot erst verhältnismäßig spät (im V. Jahrh. v. Chr.) und Diodor noch später (I. Jahrh. v. Chr.) und die Einbalsamierung wurde sicher schon 2700 v. Chr. (nicht vor 3300) geübt, war allerdings auch noch zu Herodots Zeit in Gebrauch.

Diodor (Bibl. I cap. 91) erwähnt die gleichen Stoffe wie Herodot und außer Palmwein auch wohlriechende Wässer, Strabo Asphalt.

Die bisherigen Untersuchungen der Mumien- und Gräberharze Aegyptens haben zu sicheren Ergebnissen nicht geführt. Analytische Belege fehlen. Man hat aus dem Aussehn, dem Geruch und einigen Reaktionen, wie Löslichkeit, Verhalten beim Erhitzen und bei der trockenen Destillation etc. Schlüsse gezogen. So finden wir schon bei Pénicher (Enbaumement selon les anciens et modernes 1699) Asphalt und Cedernholz, bei Verneuil (1826) ein Gemisch von Asphalt mit Harzen, Natron, Cedern- und Santelholz, bei heiligen Tieren: Mekkabalsam und Myrrha. Auch Fontenelle gibt (1826) Asphalt an (keine Benzoësäure), A. Perrot (1846) Balsam des Mumienbaumes. (?) Andere, wie Pettigrew (1834), Rouelle, Lortet und Gaillard, Gauthier kamen bezüglich der Harze zu keinen bestimmten Resultaten. Pettigrew spricht von Asphalt, Cedern- und Santelholz, Balsam, Bitumen, Myrrha, „Harz" und

---

[1]) Tschirch und Reutter, Ueber einige in carthaginiensischen Sarkophagen gefundenen Harze, Arch. d. Pharm. 1904, 111.

[2]) Die Stelle lautet: „ἔπειτα τὴν νηδὺν σμύρνης ἀκηράτου τετριμμένης καὶ κασίης καὶ τῶν ἄλλων θυωμάτων πλὴν λιβανωτοῦ (II. Cap., 86).

Gewürzen (spices), Rouelle von Bernstein (?) (niemals Myrrha) Lortet und Gaillard außer von Cyperus rotundus von „Harzen" (Myrrha, ? Bdellium, ? Olibanum ?), Loret von Cedernharz und Aleppoharz, Elliot Smith auch von Blumen.

Holmes nahm (1888) beim Erhitzen eines Harzes, das Flinders Petry mitgebracht, den Geruch von Chiosterpentin, Elemi und Fenchel wahr und bezieht auch die Krystalle, die Easte bei der Analyse erhielt, auf Chiosterpentin, bei einem anderen (von Percy Newberry mitgebrachtem) Harze, das dem Sarkophage einer hohen Persönlichkeit angehörte, beobachtete er beim Erwärmen Geruch nach Vanillin und Dämpfe von Benzoësäure. Auf Grund dieser (unzureichenden) Angaben schließt Holmes auf Benzoë. Endlich finde ich noch bei Wönig die Angabe, daß John das Harz der Aleppo-Kiefer, Asphalt oder Cedernteer (oder Pech) sowie ein Pflanzenextrakt (Tamarinden- oder Cassiamus), Blumenbach (1870) Myrrha, Kolophonium Ladanum und Zedernharz in Mumienharzen gefunden habe. (Die beiden letztgenannten Quellen habe ich nicht finden können.)

Daß Cedernholzspäne (us-n-ās) benutzt wurden, ersehen wir aus dem Berliner medizinischen Papyrus. Auch sind Späne von Pinus Cedrus wiederholt mit Mumienharz zusammen gefunden worden. (Wönig z. B. erwähnt die No. 7013 und 7014 im ägyptischen Museum in Berlin.) Ob dieselben aber einmal mikroskopisch untersucht und wirklich als Cedernholz erkannt wurden, weiß ich nicht.

Am häufigsten werden Asphalt und bituminöse Substanzen erwähnt, so bei Pettigrew, Rouelle, Granville, Verneuil, Lortet und Gaillard, Wallis Budge, Daressy, Elliot Smith, Wood Jones, Reisner und Rouyer, die alle der Ansicht sind, daß diese eine große Rolle gespielt haben.

Aber vergeblich sucht man nach charakteristischen Reaktionen, die ihr Vorkommen unzweifelhaft machen. Aber die Möglichkeit der Verwendung von Asphalt ist durchaus gegeben. Denn wir wissen, daß die Aegypter diese Substanz von Babylon, Sira, Phönikien und besonders vom toten Meer erhielten. Herodot erwähnt den Asphalt an drei Stellen: im Flusse Is, acht Tagereisen von Babylon, dort in Klumpen im Flusse vorkommend (I, cap. 179), dann auf der Insel Kyrauis im Lande der Gyzanten (Libyen), dort aus Teichen herausgeholt (IV, cap. 195) und unweit Susa, wo es aus Brunnen heraufgezogen wird (VI, cap. 119), letzteres kann

aber auch Rohpetroleum gewesen sein, wie die Quellen, deren „Wasser“ man in Lampen brennt, die Plinius erwähnt. (XXXI, 14). Darnach hätten die Alten also das Petroleum gekannt und auch schon zum Brennen verwendet! Neuerdings sind in Mesopotamien Petrolquellen reichlich gefunden worden. Plinius erwähnt Asphalt (XXIV, 25) aus dem Gebiete der Apolloniater in Assyrien am östlichen Ufer des Tigris.

Dioskurides (I cap. 73) bezeichnet den jüdischen, also den vom toten Meer, dem lacus asphaltites, als den besten, erwähnt aber auch Asphalt (ἄσφαλτος) aus Phönikien, Sidon, Babylonien und Zakynthos und das πιττάσφαλτος von Apollonia in Illyrien, der von Flüssen ausgeworfen werde und nach Asphalt und Pech riecht. Auch Dioskurides gedenkt des Petroleum (νάφθα) in Verbindung mit Asphalt. Im Papyrus Ebers dürfen wir vielleicht in dem „Steine vom Munde des Wassers“ (iner n ro-mu) oder dem „Stein von der Lippe des Wassers“ (iner n sept-mu) Asphalt sehen[1]), der auch südbabylonischer Stein heißt, da er hauptsächlich daher kam und Maspero[2]) glaubt in einem auf die Wände des Laboratoriums des Tempels von Edfu eingegrabenen Styrax-Rezepte außer Styraxrinde, Weihrauch, Kalmus, Mastix auch Asphalt zu sehen. Maspero glaubt, daß das „Harz“, das beim Einbalsamieren benutzt wurde, in erster Linie Asphalt war. Er gibt an, das Judenpech in der Mehrzahl der Tier- und Menschenmumien gefunden zu haben. Aber analytische Belege finden sich nirgends.

Daß man bei der zweiten Form der Einbalsamierung Cedernöl (das Oel des Cedernbaumes) in der Weise verwendete, daß man es in die natürlichen Oeffnungen des Körpers einspritzte, berichtet Herodot, aber was man unter den Worten τοῦ ἀπὸ κέδρου ἀλείφατος γινομένου zu verstehen hat, ist ungewiß. Dioskurides läßt aus Cedernharz ein Oel in der Weise herstellen, daß während des Kochens Wolle darüber ausgebreitet wird, die sich mit den aufsteigenden Dämpfen sättigt und dann in ein Gefäß ausgedrückt wird[3]). Man darf wohl hierin die primitivste Form der Destillation sehen und in dem Produkt ein ätherisches Oel. Will man aber den Begriff Kochen (ἕψησις) nicht wörtlich und nicht

[1]) Oefele, Asphalt als Medikament bei den alten Aegyptern, Pharm. Post 1897, S. 22.

[2]) Rec. des travaux relat. à la philologie et à l'archéologie égypt. et assyr., Paris 1894.

[3]) Die Stelle (I. Cap., 77) lautet: „γίνεται δὲ καὶ ἔλαιον ἐξ αὐτῆς, χωριζόμενον ἀπὸ τῆς κεδρίας δι' ἐρίου ὑπεραιωρουμένου ἐν τῇ ἑψήσει, ὡς ἐπὶ τῆς πίσσης, ποιοῦν πρὸς ὅσα καὶ ἡ κεδρία.“

in unserem heutigen Sinne nehmen, so kann auch an Produkte der trockenen Destillation gedacht werden.

Was die Casia des Herodot war, wage ich nicht zu entscheiden. Unser Zimmt war es keinesfalls. Herodot wie Dioskurides unterschieden ja die κασσία bestimmt vom κιννάμωμον. Aber was Herodot über die Ernte der κασία in Arabien erzählt, ist nicht weniger abenteuerlich wie sein berühmtes Zimmtmärchen.

Bisweilen wird auch Wachs erwähnt, aber wir wissen jetzt, daß dies nicht zum Ausfüllen oder Ausgießen der mit Palmwein gewaschenen oder ausgespülten Körperhöhlen benutzt wurde, sondern nur zum Verschließen von Nase und Mund und der vom Paraschisten zur Oeffnung des Körpers gemachten Einschnitte. Die von W. A. Schmidt gefundenen „Mumienfettsäuren“ wie die Fette und das Cholesterin entstammen der Körpersubstanz der Leiche.

Sicherere Ergebnisse sind natürlich bezüglich der anorganischen Bestandteile erzielt worden. Besonders Gauthier (Bull. de l'instit. égypt. 1896, 95) und Lucas haben die Mineralsubstanzen studiert. Sichergestellt dürfte sein, daß die Angabe richtig ist, daß Trona, das „Natron“ der Natronseen, das bekanntlich aus Kochsalz, Soda, Natriumsesquikarbonat und Natriumsulfat besteht, bei der Einbalsamierung verwendet wurde. Wönig spricht fälschlich von Salpeterlösungen und W. A. Schmidt meint, es handele sich beim Nitrumbade nur um Kochsalz. Andere Salze entstammen wohl dem Körper der Mumie.

Die bei anderen Völkern angewandten Methoden der Einbalsamierung können hier nur gestreift werden[1]). Die Juden bedienten sich zum Einbalsamieren der Myrrha und Aloë (d. h. des Aloëholzes). Die Leiche Christi wurde mit diesen Stoffen konserviert, die Schiiten konservierten die Leichen für den langen Transport nach Kerbela in Safran, die Assyrer legten zur temporären Konservierung die Leichen in Honig, auch die Leichen von Agesipolos, König von Sparta, und Alexander dem Großen wurden in Honig gelegt, ein Verfahren, das bei den Großen in Birma noch heute üblich ist[2]). Des Agesilaos Leiche wurde mit Wachs überzogen, um sie in die Heimat transportieren zu können. Die Chinesen bedienten sich bei der Einbalsamierung des Borneokampfer, der Arecanuß, des Aloëholzes, des Moschus und Lyciums, die Bewohner Ceylons (schon im IX. Jahrhundert) des Kampfers und

---

[1]) Vergl. Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie, I., S. 1013, und L. Reutter, l'embaumement, Paris 1912 (sowie die oben genannten Werke, besonders Parcelly und Pénicher.

[2]) Tschirch, Handbuch II., S. 14.

Sandelöls. Die Samoaner legen die Leiche, bevor sie ihre Körperhöhlen mit Harz füllen, zwei Monate in Cocosöl.

In Südamerika bedient man sich des Chenopodium ambrosioïdes und wie es scheint auch der gerbstoffreichen Tarofrüchte.

Unter Anwendung der bei der Analyse und Wertbestimmung der Harze benutzten Methoden — Bestimmung der Säurezahl, Jodzahl etc. — hat zuerst Florence (bei Lortet und Gaillard), dann besonders Lucas[1]) den Mumienharzen beizukommen gesucht. Florence glaubte die Harze von Pinus Cedrus, Pinea und halepensis annehmen zu können, und Lucas, der die Menge der bei 100° flüchtigen Substanzen, die Löslichkeit in Aether, Petroläther, absolutem und verdünntem Alkohol, die Säurezahl und Verseifungszahl und die Asche (in Wasser löslich und unlöslich) bestimmte und in seinen sehr eingehenden und umfangreichen Untersuchungen auch den gummösen Substanzen Aufmerksamkeit widmete, glaubte auf Myrrha und Asphalt schließen zu können. Er konnte jedoch die dem Asphalt beigemengten Harze nicht charakterisieren.

Und das ist ja leicht begreiflich, denn da es sich bei den Mumienharzen sehr wahrscheinlich um Gemische handelt, werden ja Säure- und Verseifungszahlen, sowie Löslichkeitsbestimmungen nicht zum Ziele führen. Er selbst hat wohl auch an eine Uebertragung meiner Methoden auf die Mumienharze gedacht, denn er bemerkt (1911): „any detailed analysis such as that employed by Tschirch in his investigation of the constitution of resins was altogether out of the question on account of the small size of the samples and limited time at my disposal" — er ist bis zu diesem Punkte also nicht vorgedrungen.

Der einzige Weg, der zu sicheren Schlüssen führt, ist der, zu versuchen, aus dem Harzgemisch einzelne Substanzen nach dem von mir ausgearbeiteten Ausschüttelverfahren und

---

[1]) Lucas, Preliminary Note on some Preservative Mater. used by te Anc. Egypt. in Embalming, Cairo Sc. Journ. 1908; Lucas, Res. of the chem. anal. of mater. from the mumies found in the Tomb of Amenhotep II. Ebenda 1908; Lucas, Nature of the preservat. bath used by the anc. Egypt. Embalmers, Cairo Sc. Journ. 1908; Lucas, The preservat. mat. used by the ancient Egypt. in Embalming. Ebenda 1910, und Survey Departm. paper No. 12, Ministr. of finance, Egypt., Cairo 1911.

Trennung bezw. Verseifung der einzelnen Ausschüttelungsprodukte zu isolieren und diese zu analysieren. Diesen Weg hatten wir schon 1904 bei der Untersuchung der Harze aus der Necropole von Carthago betreten. Herr Reutter hat ihn weiter verfolgt. Dabei war allerdings zu berücksichtigen, daß eventuell die Harze der Mumien im Laufe der Jahrtausende Umwandlungen konnten erlitten haben, so daß von vornherein nicht damit zu rechnen war, auf ganz die gleichen Körper zu stoßen. Aber da die Harze zu den relativ resistenten Substanzen gehören, durfte man doch hoffen, einige der Bestandteile in unveränderter Form wieder zu finden.

Experimenteller Teil.

Von L. Reutter[1]).

I. Aegyptische Harze.

Das erste untersuchte Harz stammte von der Mumie des Kommandanten der königlichen Flotte Hekan-M-Saf aus der XXX. Dynastie[2]). Es enthielt neben Steinen und den Resten einer Schmuckkette Holzstücke, die Professor Jaccard in Zürich als zu *Juniperus phoenicea* gehörig erkannte, einer Pflanze, die bekanntlich im alten Aegypten eine große Rolle spielte[3]). Aus diesem Harze ließ sich sowohl Zimmtsäure vom Schmelzpunkt 133° und Benzoësäure vom Schmelzpunkt 121°, wie Metastyrol und Vanillin in schönen Krystallen isolieren, die durch alle ihre Reaktionen identifiziert werden konnten. Dagegen gelang es nicht das Storesinol in reiner Form zu gewinnen. Es konnte nur durch seine Schwefelsäurereaktion erkannt werden. Aber es unterliegt keinem Zweifel, daß es hier zum ersten Male gelungen war, den unzweifelhaften Beweis zu erbringen, daß das Harz Styrax enthielt. Auch die Produkte der Destillation stimmten mit denen beim Styrax erhaltenen überein. Die Benzoësäure betrachten wir nicht als Primärprodukt, sondern als im Laufe der Jahrtausende aus Styrol oder Zimmtsäure, oder beiden, entstanden. Jedenfalls darf aus dem Nachweise der Benzoësäure keinesfalls, wie Holmes

[1]) Bezüglich der Details vergleiche die oben zitierte französische Publikation.

[2]) Das Harz war von dem bekannten Aegyptologen Maspero übersandt worden und dieser hat über die Resultate der Untersuchung am 25. September 1911 eine vorläufige Mitteilung in der Pariser Akademie gemacht.

[3]) Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie II., S. 53.

meint, auf das Vorhandensein von Benzoë geschlossen werden, die ja auch offenbar den Alten nicht bekannt war.

Sodann gelang der Nachweis von Mastix, dem wir ja schon in den aus den Sarkophagen Carthagos stammenden Harzen begegnet waren[1]). Er ließ sich hier durch zwei seiner Säuren, die β-Masticinsäure und die β-Masticonsäure und das Resen, identifizieren, die isoliert folgende Analysenzahlen gaben:

Gefunden:	Gefunden für β-Masticinsäure[2]):	Berechnet für $C_{23}H_{36}O_4$:
C = 73,3	73,34	73,4
H = 9,2	9,2	9,5

Gefunden:	Gefunden für β-Masticonsäure[3]):	Berechnet für $C_{32}H_{48}O_4$:
C = 76,9	76,99	77,42
H = 9,8	9,87	9,68

Gefunden:	Gefunden für α-Masticoresen[4]):	Berechnet für $C_{35}H_{56}O_4$:
C = 77,3	77,42	77,78
H = 10,2	10,07	10,37

Schwieriger gestaltete sich der Nachweis des Aleppoharzes (von Pinus halepensis). Immerhin gelang es wenigstens eine der Säuren des Harzes, die Halepopininsäure[5]), an der betreffenden Stelle des Ganges zu finden und zu isolieren. Sie gab folgende Analysenzahlen:

Gefunden:	Gefunden für Halepopininsäure	Berechnet für $C_{21}H_{32}O_3$:
C = 75,6	75,69	75,9
H = 9,45	9,45	9,64

So daß die Anwesenheit des Aleppoharzes wenigstens sehr wahrscheinlich gemacht ist, umsomehr, als das bei der Destillation erhaltene ätherische Oel auch einen ähnlichen Siedepunkt (149° bis 153,5°) zeigte, wie das Oel des Harzes der Aleppokiefer (150° bis 155°).

In den nicht verseifbaren Anteilen fand sich ein schwarzer Körper, der die Reaktionen des Asphalt gab. Aber leider sind wir über die Chemie des Asphalts noch so wenig orientiert, daß es

[1]) Tschirch und Reutter a. a. O.
[2]) Tschirch, Harze und Harzbehälter S. 471.
[3]) Ebenda S. 473.
[4]) Tschirch, Harze und Harzbehälter S. 474.
[5]) Ebenda S. 588.

zurzeit noch unmöglich ist, sichere Angaben zu machen. Immerhin darf wohl die Anwesenheit von Asphalt angenommen werden. In der Kalischmelze der Substanz ließ sich Schwefel nachweisen.

Unsicher ist der Nachweis von Chiosterpentin und Cedernharz. Einige herausgelesene Stücke — das Harz war durchaus nicht gleichmäßig gemischt — gaben bei der Destillation mit Wasser ein ätherisches Oel, das ähnliche Konstanten zeigte wie Cedernöl. Es zeigte ein spezifisches Gewicht 0,9801, eine Drehung von — 22° 35′ und eine Refraktion bei 20° von 1,48614. So daß also das Vorhandensein von Cedernharz möglich ist. Aber das Cedernharz selbst ist bis jetzt noch nicht genauer untersucht, so daß eine scharfe Identifizierung nicht möglich ist.

Ein sehr kohlenstoffreicher Harzbestandteil (C = 90,3, H = 2,1) ließ sich nicht identifizieren, ebensowenig ein resenartiger Körper, der in geringer Menge erhalten wurde.

Die oben erwähnten Harze machten etwa die Hälfte der zur Untersuchung eingesandten Masse aus, die 40,2 g wog.

Dies Harz enthielt weder Myrrha noch Opopanax noch Weihrauch, noch ein Umbelliferengummiharz (Galbanum, Ammoniacum, Asa foetida), noch Euphorbium, Benzoë, Sandarac.

Dagegen ließ sich außer den oben genannten Harzen mit Bestimmtheit „Natron“ (siehe oben) nachweisen. Der wässerige, stark alkalische Auszug enthielt die Karbonate, Chloride und Sulfate des Natriums und Kaliums. In 40,2 g des Harzes waren 13,85 g Mineralsubstanzen enthalten, abgesehen von 2,4 g an Silikaten reichen Steinchen unbekannter Provenienz.

Bemerkenswert ist endlich, daß sich auch Zucker nachweisen ließ. Derselbe dürfte dem Palmweine entstammen, der zum Waschen der Körperhöhlen benutzt wurde.

Aehnliche, aber doch in einigen Punkten abweichende Resultate wurden bei der Untersuchung eines einbalsamierten Ibis aus dem Museum in Neuchâtel erhalten. Auch dieses Harz enthielt außer Silikaten und anderen anorganischen Salzen „Natron“ und (wohl auch hier von dem Palmweine herrührenden) Zucker. Auch in ihm ließ sich Styrax nachweisen durch Isolierung von Zimmtsäure (und Benzoësäure), Vanillin und Styrol, sowie Asphalt durch sein Verhalten zu Lösungsmitteln und seine Reaktionen. Aber außerdem war darin noch ein Teer enthalten, der Benzol und Phenol lieferte und ein Gummi, das bei der Behandlung mit Salpetersäure Schleimsäure gab. Die

übrigen Harze waren nicht scharf zu identifizieren. Jedenfalls ist noch ein Harz darin, das ein terpenhaltiges ätherisches Oel, welches farblose Krystalle vom Schmelzpunkt 96° absetzt, enthält und eins, welches aus der Ammonkarbonatausschüttelung gut ausgebildete Krystalle von hohem Schmelzpunkt liefert, die bei der Analyse 71% C und 8,7% H gaben. Aber daneben finden sich noch Harzsubstanzen mit hohem Sauerstoffgehalt,

	1.	2.	3.
C =	63,61	71,0	71,6
H =	8,5	8,79	8,05

die wir wohl als nachträgliche Oxydationsprodukte der Primärharze oder zu Harzsubstanzen gehörig betrachten müssen, die wir noch nicht kennen, oder die doch noch nicht genauer untersucht sind (Mekkabalsam ?).

Myrrha, Olibanum, Benzoë, Galbanum, Asa foetida, Gurjunbalsam fehlten auch hier.

Das dritte untersuchte ägyptische Harz war ein Urnenharz das Dr. von Luschan, Direktor des ethnographischen Museums, übersandt hatte. Es waren nur 15 g, und die Untersuchung wurde noch dadurch erschwert, daß mehr als die Hälfte aus Kohle bestand. Immerhin ließ sich auch hier „Natron“ (Karbonate, Chloride und Sulfate wie Natrium, Kalium und Magnesium), Asphalt, relativ viel Zucker (vom Palmwein) und ein wohl von der Verbrennung der Leiche herrührender Teer nachweisen, sowie — merkwürdigerweise — ein Harz, das mit Gurjunbalsam, bekanntlich einer indischen Droge, einige Aehnlichkeit besaß. Das abdestillierte ätherische Oel zeigte ein spezifisches Gewicht von 1,0269. Es setzte Krystalle vom Schmelzpunkt 130° ab; der Harzkörper gab mit dem Gurjuresen übereinstimmende Verbrennungszahlen.

	Gefunden:	Gefunden für Gurjuresen:
C =	77,4	77,59
H =	10,43	10,26

Doch reichen diese Daten nicht zu einer sicheren Identifizierung aus.

Auch hier fand sich daneben ein sehr sauerstoffreicher Harzkörper vor (C = 16,4, H = 8,6).

Myrrha, Styrax, Benzoë, Sandarac wie überhaupt Koniferenharze, Olibanum und Mastix fehlten.

II. Harze aus Carthago.

Die zwei Harze aus den Priestersarkophagen der Necropole von Carthago, die etwa ins VI. Jahrhundert v. Chr. gehören, waren von dem bekannten Altertumsforscher Pater Delattre eingesandt worden[1]). Hier in Carthago scheint ein anderes Einbalsamierungsverfahren üblich gewesen zu sein wie in Aegypten. Es scheint, daß man hier nicht die Körperhöhlen mit der Einbalsamierungsmasse füllte, sondern die Leichen in Harz einbettete, denn die Körper waren von einer zum Teil sehr dicken Harzschicht bedeckt, die an einzelnen Stellen, wohl infolge von Fäulnisgasen, schaumig geworden war. Es lagen daher auch größere Mengen von Material vor und die Untersuchung konnte eingehender durchgeführt werden, und dies um so mehr, als das Harz ganz im Gegensatz zu den ägyptischen fast gar keine anorganischen Bestandteile enthielt. In Carthago wurde „Natron“ nicht verwendet. Man stellte sich offenbar ein durch Pflanzenzusätze parfümiertes Harzgemisch her und goß dies geschmolzen über die Leiche.

In dem ersten der beiden Harze, von dem über 90 g zur Verfügung standen, wurde zunächst Mastix nachgewiesen durch die Säuren und das Resen.

	Gefunden:		Gefunden für α-Masticonsäure[2]):	Berechnet für $C_{32}H_{48}O_4$:
C =	77,8	77,63	77,59	77,42
H =	9,2	9,3	9,25	9,68

	Gefunden:		Gefunden für β-Masticonsäure[2]):	Berechnet für $C_{32}H_{48}O_4$:
C =	77,24	77,36	77,99	77,42
H =	9,87	9,3	9,87	9,68

	Gefunden:	Gefunden für β-Masticinsäure[2]):	Berechnet für $C_{23}H_{36}O_4$:
C =	73,4	73,34	73,4
H =	9,24	9,2	9,57

	Gefunden:	Gefunden für Masticolsäure[2]):	Berechnet für $C_{23}H_{36}O_4$:
C =	73,7	73,34	73,4
H =	9,5	9,69	9,57

	Gefunden:			Gefunden für Masticoresen:	Berechnet für $C_{35}H_{56}O_4$:
C =	77,57	77,4	77,6	77,42	77,78
H =	10,01	10,08	10,0	10,07	10,37

[1]) Eine kurze Mitteilung über die erzielten Resultate ist auf Veranlassung von Pater Delattre durch Héron de Villefosse am 3. November 1911 in der Pariser Akademie gemacht worden.

[2]) Tschirch, Harze und Harzbehälter S. 472 und folgende.

Sodann wurde auch hier Styrax gefunden, identifiziert durch die Zimmtsäure, Schmelzpunkt 133⁰, das Vanillin, Schmelzpunkt 81⁰ und (wohl durch Oxydation entstandene) Benzoësäure vom Schmelzpunkt 121⁰, sowie durch Metastyrol, das hier zur Analyse gebracht werden konnte:

	Gefunden:	Berechnet für Styrol:
C =	92,3	92,3
H =	7,49	7,69

Als drittes Harz wurde das Aleppoharz von Pinus halepensis nachgewiesen durch zwei seiner Säuren.

	Gefunden:	Gefunden für Halepopinitolsäure:	Berechnet für $C_{15}H_{24}O_2$:
C =	76,29	76,16	76,27
H =	9,8	9,88	10,10

	Gefunden:	Gefunden für Halepopinolsäure:	Berechnet für $C_{16}H_{24}O_2$:
C =	77,29	77,43	77,42
H =	9,8	9,84	9,68

Das vierte Harz, das wir in keinem ägyptischen Gräberharz gefunden hatten, und dessen Anwesenheit auch hier nicht über jeden Zweifel erhaben ist, ist das Sandarac. Eine aus dem Harzgemisch isolierte Säure stimmte mit einer aus dem Sandarac isolierten überein und auch ein mit dem Sandaracoresen gleich zusammengesetzter Körper wurde gefunden, aber trotz der gut stimmenden Analysenzahlen, halten wir den strikten Nachweis, daß Sandarac vorhanden ist, noch nicht für erbracht. Dasselbe gilt für das Opopanax.

Dagegen ist auch hier etwas Asphalt nachzuweisen, und zahlreiche Analysen isolierter Substanzen deuten darauf, daß, wie bei dem oben beschriebenen ägyptischen Harze, auch in diesem ein Teil der Harzsubstanzen eine Autoxydation erfahren hat, denn man stößt auch hier auf viele Substanzen mit hohem Sauerstoffgehalt:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
C =	28,5	36,04	27,0	26,89	32,25	43,41
H =	10,27	6,06	5,14	10,42	9,9	10,03

Auch die ständigen Begleiter der Harze, die Bitterstoffe, fanden sich hier in dem Destillationsrückstande wieder.

Das Harz ist zweifellos parfümiert. Wir vermuten in der Weise, daß aromatische Pflanzenteile in die geschmolzene Harzmasse getaucht oder mit ihr erhitzt wurden. Das bei der Wasserdampf-

destillation erhaltene ätherische Oel roch zwar vorwiegend terpentinartig, zeigte aber auch einen ausgesprochenen Geruch nach Thymian, Mentha und Cuminum Cyminum. Mit Sicherheit konnte aber nur Thymol nachgewiesen werden, die Reaktionen auf Menthol waren zweifelhaft, der Geruch nach Mentha aber deutlich. Zur sicheren Charakterisierung waren die Mengen zu gering.

Nicht vorhanden sind: Olibanum, Myrrha, Benzoë, Chiosterpentin, Galbanum, Ammoniacum, Asa foetida.

Aehnliche Resultate wurden bei einem zweiten Harze erhalten, das einem der berühmten, von Delattre aufgefundenen Priestersarkophage entstammt, die sich durch vollendete künstlerische Ausführung auszeichnen. Auch hier war wieder zweifellos Mastix vorhanden, identifiziert durch:

α-Masticolsäure	C = 73,6	H = 9,36
α-Masticonsäure	C = 77,71	H = 9,49
Masticoresen	C = 77,27	H = 10,36

sowie Styrax, identifiziert durch die Zimmtsäure, Schmelzpunkt 133°, das Vanillin, Schmelzpunkt 81°, das Metastyrol und die (wohl durch Oxydation entstandene) Benzoësäure. Ferner war auch Asphalt wahrscheinlich, Bitterstoffe sicher vorhanden. Auffällig ist die große Zahl sauerstoffreicher Harzbestandteile:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
C =	54,34	57,29	41,43	54,27	63,56	62,3	50,9
H =	9,1	7,5	10,67	9,85	11,58	10,2	13,6

was auf starke Autoxydation der Harze deutet.

Als wichtigster Unterschied tritt uns hier aber das Vorkommen von Weihrauch entgegen, den wir bisher nirgends gefunden hatten. Ein Verbot dieses zum Einbalsamieren zu verwenden, bestand offenbar in Carthago nicht wie in Aegypten. Er tritt hier bei der Leiche eines, wie die kunstvolle Ausführung des Sarkophags zeigt, offenbar vornehmen Priesters oder Priesterfürsten auf. Schon das Auftreten eines bei der Oxydation mit Salpetersäure Schleimsäure bildenden Gummis deutete auf das Vorhandensein eines Gummiharzes. Im Harze traten dann auch die Harzbestandteile des Weihrauchs hervor: die Borwellinsäure und das Olibanoresen.

Gefunden:			Gefunden für Boswellinsäure[1]) (Mittel)
C = 76,4	76,5	76,74	76,64
H = 10,2	10,48	10,45	9,90

Gefunden:	Gefunden für Olibanoresen[1]):
C = 81,5	81,9
H = 11,49	11,21

Ein Parfümieren des Harzes durch thymol- (und menthol- ?) haltige Materialien war auch hier zu konstatieren. Das abdestillierte Oel zeigte einen merkwürdigen Mischgeruch von Thymian, Fenchel, Cuminum, Mentha und Lavendel. Thymol ließ sich nachweisen.

Nicht vorhanden waren in dem Harze: Myrrha, Benzoë, Galbanum, Ammoniacum.

Anhang.

Phönikisches Harz.

Durch den Grafen Eberhard von Mülinen in Bern erhielten wir ein eigenartig gestaltetes, in der Mitte durchbohrtes Stück Harz, das in einer Gräber und ihre Beigaben in großer Menge enthaltenden Höhle zwischen el Bi' ne und Deir el-Asad, zwei Stunden östlich von Akka in Palästina (bezw. Südphönikien) gefunden worden war, und das sehr wahrscheinlich aus phönikischer Zeit stammt.

Schon der hohe Schmelzpunkt (353°), das Auftreten von Krystallen bei der Sublimation und das Vorhandensein von Schwefel deuteten auf Bernstein. Wir haben den Nachweis, daß wirklich Succinit vorlag, auf folgende Weise erbracht[2]).

Mit Kalihydrat der Wasserdampfdestillation unterworfen, wurde ein Destillat erhalten, aus dem sich Krystalle von Borneol (Schmelzpunkt 183°) absetzten, die analysiert werden konnten.

Gefunden:	Berechnet für Borneol $C_{16}H_{18}O$:
C = 77,59	77,92
H = 11,4	11,68

Bei der Verseifung des Harzes wurde Bernsteinsäure vom Schmelzpunkt 181° gefunden.

Gefunden:	Berechnet für Bernsteinsäure $C_4H_6O_4$:
C = 40,4	40,68
H = 5,3	5,08

und endlich auch Succinoresinol nachgewiesen:

Gefunden:	Berechnet für $C_{12}H_{20}O$:
C = 80,2	80,0
H = 11,05	11,11

Die Stücke bestanden also aus Bernstein.

---

[1]) Tschirch, Harze und Harzbehälter S. 413 und folgende.

[2]) Vergleiche Tschirch und Aweng, Succinit, Archiv der Pharmazie 1894, 660.

Schlufsbemerkung.

Sehr bemerkenswert ist es, daß fast dieselben Harze in Aegypten und in Carthago bei der Einbalsamierung verwendet wurden. Nur Weihrauch war offenbar durch Kultverbote in Aegypten hierbei ausgeschlossen, wie dies schon Herodot bemerkt. Auch andere Umstände weisen auf Beziehungen zwischen den beiden Ländern, weisen auf ägyptischen Einfluß in Carthago. Aber wir dürfen noch weiter gehen und die Annahme aussprechen, daß wir in den aufgefundenen Harzen die im Handel der Mittelmeerländer im ersten Jahrtausend v. Chr. dominierenden Harze vor uns haben werden. Es waren: Styrax, Mastix, Aleppoharz und Asphalt.

Unter Styrax haben wir uns aber nicht unsere heutige Droge zu denken. sondern ein festes Aromatum entweder von Styrax officinalis oder einem Liquidambar, vielleicht schon L. orientalis, die beide im Mittelmeergebiet vorkommen.

Daneben finden wir natürlich Myrrha, Weihrauch und Bernstein seit den ältesten Zeiten im Handel der Mittelmeerländer

Bernstein kam schon zur Zeit der Sumerer vom Samland nach dem Süden, Asphalt wurde schon in vorbabylonischer Zeit von den Sumerern exportiert.[1])

Die Verwendung von mit Thymian und Mentha parfümierten Harzen in Carthago deutet aber auch auf Einflüsse von Palästina, wo die Leichen mit Wasser gewaschen wurden, das mit Thymian, Mentha, Salbei und Kamillen parfümiert war. In der Tat werden die Necropolen Carthagos, deren Harze wir untersuchten, von einigen für jüdische gehalten.

Interessant ist es zu sehen, daß die Zimmtsäure, die Benzoësäure und das Vanillin ihren Schmelzpunkt in 3000 Jahren nicht geändert haben und daß der Zucker noch dasselbe Drehungsvermögen und die Fähigkeit, Fehling'sche Lösung zu reduzieren, behalten hat.

---

[1]) Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie I., S. 475.

Beiträge zur Bestimmung des Morphins in Opiaten, speziell im Pantopon „Roche".

Von E. Anneler.

(Eingegangen den 13. II. 1912.)

I. Allgemeiner Teil.

Zu vorliegender Arbeit wurde ich veranlaßt durch die Tatsache, daß bei der Bestimmung des Morphins im Pantopon „Roche", welches bekanntlich die salzsauren Salze der Gesamtalkaloide des Opiums in sehr reiner Form darstellt[1]), nach den allgemein üblichen Methoden der Pharmakopöen stets zu niedrige Resultate erhalten werden. Dieses Produkt mußte auf Grund von Opiumanalysen und den erhaltenen Ausbeuten wenigstens 50% Morphin enthalten; die erzielten Resultate blieben aber gewöhnlich um 4 bis 5% darunter. Diese Angaben beziehen sich sowohl auf das Dieterich-Helfenberg'sche Verfahren des D. A.-B. V[2]), als auch auf die ältere Natriumsalicylatmethode des D. A.-B. IV und auf die Methode der Ph. Helv. IV.

Von den bekannten Verfahren scheint mir dasjenige bei weitem das beste zu sein, bei welchem das Morphin mit Kalkmilch ausgezogen und das Filtrat durch Ammonchlorid gefällt wird: das Verfahren der englischen und französischen Pharmakopoe, speziell in der von M. Debourdeaux[3]) angegebenen Form.

Wenn auch nach diesem Verfahren beim Pantopon die besten Werte erzielt werden, so blieben sie doch noch um ca. 3% (6% in bezug auf das vorhandene Morphin) hinter dem wirklichen Gehalt zurück, und es konnte im Laufe dieser Arbeit bewiesen werden, daß bei allen Methoden, bei welchen das Morphin nach (teilweiser) Entfernung der Nebenalkaloide durch Ammoniak (bezw. Kalk

---

[1]) Pantopon „Roche", D. R. P. 229 905.

[2]) Deutsches Arzneibuch, 5. Ausgabe.

[3]) M. Debourdeaux: Dosage de la morphine dans l'opium et les préparations opiacées. Journ. de pharm. et de chim. 1911, No. 1, 2, 3. Ref. Chem. Zentralblatt 1911, pag. 909.

+ Ammonchlorid) zur Abscheidung gelangt (Krystallisationsverfahren) der fehlende Morphinbetrag in der Mutterlauge verbleibt.

Ich habe deshalb Versuche gemacht, welche darauf abzielten, nach vorausgegangener Entfernung der Nebenalkaloide das Morphin aus der Lösung auszuschütteln, wobei sich ein Gemisch von gleichen Volumina Isobutylalkohol und Chloroform als zweckentsprechend erwies. Ich habe nach dieser Methode, wie gezeigt werden soll, zwar etwas zu hohe, aber doch sehr brauchbare Resultate erhalten; die Hauptschwierigkeit liegt bei allen Verfahren darin, die Nebenalkaloide vor der Extraktion des Morphins völlig zu entfernen, ohne auch Morphinverluste zu bewirken. Dies ist aber in quantitativer Weise bis jetzt nicht möglich und infolge der großen Anzahl von Nebenalkaloiden, welche unter sich die größten Verschiedenheiten aufweisen, wohl überhaupt nicht erreichbar. Es liefern deshalb alle bekannten Morphinbestimmungsmethoden nur Annäherungswerte.

Ich werde in dieser Arbeit die Ergebnisse mitteilen, die ich nach vier prinzipiell verschiedenen Methoden erhalten habe; dieselben wurden auf verschiedene Ausgangsmaterialien angewandt und zwar auf:

1. Gemische der reinen Chlorhydrate der sechs wichtigsten Opiumalkaloide: Morphin, Narcotin, Papaverin, Thebain, Codein und Narcein von bekanntem Gehalt;

2. auf Gemische von „morphinfreiem Pantopon" mit einer bekannten Menge Morphinhydrochlorid;

3. auf Pantopon.

Das zu den Analysengemischen gebrauchte Morphinhydrochlorid wurde in wasserhaltigem Zustande verwendet; sein Mophingehalt wurde berechnet nach Bestimmung des Wassergehaltes in einer Probe und nach Bestimmung des Gehaltes an Nebenalkaloiden, von welchen die technische Ware nie ganz frei ist (vergl. die Prüfungsvorschrift des D. A.-B. V und der Ph. Helv. IV des Morphins auf Nebenalkaloide). Zur Kontrolle wurde auch eine Analyse mit besonders zu diesem Zweck dargestellter, reinster Morphinbase ausgeführt. (Analyse No. 13 der Tabelle.) Die Reinigung geschah nach dem Prinzip der Analysenmethode II dieses Aufsatzes durch Fällen einer Lösung von Morphin in Kalkwasser mit Ammonchlorid und Waschen der Krystalle mit Aether und Wasser.

Das morphinfreie Pantopon, vor kurzem von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. dargestellt, wird zweckmäßig wie folgt auf Morphin geprüft (vergl. auch Analysenmethode No. IV dieser Abhandlung):

Prüfung des morphinfreien Pantopons.

0,2 g morphinfreies Pantopon werden in 20,0 ccm Wasser gelöst, 2,0 ccm 10%ige Natronlauge zugesetzt und die gefällten Nebenalkaloide abfiltriert. Das Filtrat wird hierauf zur Entfernung der wasserlöslichen Nebenalkaloide (Codein, Papaverin etc.) noch dreimal mit je 5,0 ccm Chloroform ausgeschüttelt, wobei allfällig vorhandenes Morphin in der Natronlauge gelöst bleibt. Nun wird die Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert, dann mit Ammoniak alkalisch gemacht und das nun in Freiheit gesetzte Morphin mit einer Mischung von 5,0 ccm Isobutylalkohol und 5,0 ccm Chloroform ausgeschüttelt, der Auszug durch ein mit Chloroform benetztes Filter in ein kleines Glasschälchen filtriert und auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft.

Der Rückstand wird in 1 ccm 10%iger Schwefelsäure gelöst und ein Tropfen dieser Lösung zu 3 ccm Fröhde's Reagens gegeben, wobei bei Anwesenheit von Morphin die bekannte vorübergehende Violettfärbung auftritt.

Das zu meinen Versuchen verwendete morphinfreie Pantopon ergab, nach dieser Methode geprüft, nur eine bräunliche Färbung mit kaum sichtbarer violetter Nuance, während das Präparat nach absichtlichem Zusatz von 1% Morphin nach dem obigen Analysengang eine starke Kirschfärbung bis Violettfärbung gab. Bei Anwendung einer größeren Substanzmenge wird die Prüfung natürlich empfindlicher. So konnten bei Verwendung von 0,5 g Substanz Spuren von Morphin in dem morphinfreien Pantopon nachgewiesen werden; doch kann es sich dabei höchstens um einige Zehntelprozente handeln.

Nach diesen allgemeinen Erörterungen gehe ich nun zu den einzelnen Methoden über, von welchen ich die folgenden vier prinzipiell verschiedenen Verfahren geprüft habe.

A. Krystallisationsverfahren	I. Methode	Methode von Dieterich-Helfenberg des D. A.-B. V (Ammoniak).
	II. Methode	Französisch-Englische Methode (Kalk + Ammonchlorid) Modifikation Debourdeaux.
B. Ausschüttelungsverfahren des Verfassers	III. Methode	Fällung der Nebenalkaloide mit Natriumbikarbonat.
	VI. Methode	Fällung der Nebenalkaloide mit Natronlauge.

A. Krystallisationsverfahren.

Methode Ia.

Methode von Dieterich-Helfenberg des D. A.-B. V.

Die Methode beruht darauf, daß das Morphin aus verdünnten Lösungen mit einer zur Fällung theoretisch ausreichenden Menge Ammoniak erst nach längerem Stehen bezw. Schütteln auskrystallisiert, während der größte Teil der Nebenalkaloide sofort gefällt wird. Man filtriert daher möglichst rasch von denselben ab, gibt zum Filtrat überschüssiges Ammoniak, überschichtet mit Essigäther, schüttelt und läßt das Morphin auskrystallisieren.

Ausführung der Analyse.

Für die in dieser Arbeit ausgeführten Analysen von Pantopon und Opiumalkaloid-Gemischen (Analysen No. 1 bis 6 der Tabelle) wurde die Vorschrift des D. A.-B. V., wie angegeben sub „Extractum Opii" befolgt, wobei an Stelle von 3 g Opiumextrakt die entsprechende Menge Pantopon, also 1,200 g verwendet wurde. Die Menge wurde in Wasser gelöst, sodaß das Gesamtgewicht 38 g betrug, die Lösung mit 2 g $^{r}/_{1}$-NH_3 nach Vorschrift gefällt und dann 30 g, entsprechend 1,000 g Pantopon, abfiltriert und nach Vorschrift weiter behandelt. Die Titration des Morphins erfolgte wie beschrieben bei der Ausführung der Analysenmethode II.

Wie die Analysenresultate No. 1 bis 6 zeigen, gibt diese Methode sowohl mit dem Gemisch der reinen Chlorhydrate der sechs wichtigsten Opiumalkaloide, als auch mit dem Gemisch von morphinfreiem Pantopon und Morphinum hydrochloricum, endlich auch mit dem Pantopon selbst um 4% bis 5% (8% bis 10% in bezug auf das vorhandene Morphin) zu niedrige Werte. Dieser Fehler wird sichtbar dadurch bedingt, daß man die Nebenalkaloide selbst mit sehr porösen Filtern nicht rasch genug abfiltrieren kann, ohne schon während der Operation eine kleine Menge Krystalle im und am Filter ausgeschieden zu bekommen, und zwar gilt diese Beobachtung nur für reine Opiumpräparate, nicht aber für Opium selbst, in welchem Falle die Krystallisation wegen der Anwesenheit der Opiumharze viel später einsetzt.

Methode Ib.

Modifizierte Methode Dieterich-Helfenberg, mit Alkoholzusatz.

Um das erwähnte vorzeitige Auskrystallisieren des Morphins zu verhindern, habe ich einige Analysen so durchgeführt, daß ich

der Lösung vor Ausfällung des Morphins 10% Alkohol zusetzte; ich erhielt jedoch, wie die Analysenresultate No. 7 und 8 zeigen, dieselben Werte.

Methode II.

Französisch-Englische Methode, Modifikation Debourdeaux.

Sowohl die Pharm. Brit. 1898 als auch die Pharm. Gallic. 1908 lassen das Opium mit Kalkmilch ausziehen, welche das Morphin löst und die meisten Nebenalkaloide sowie Mekonsäure fällt, und im Filtrat das Morphin durch Zusatz von Ammonchlorid in Freiheit setzen.

Debourdeaux (loc. cit.) hat gezeigt, daß diese Methode den großen Vorteil besitzt, daß bei der Fällung des Morphins nie ein zu großer Ueberschuß von Ammoniak vorhanden sein kann, weil der Kalk nur schwer löslich ist im Wasser und daher nur ein kleiner Ueberschuß von $Ca(OH)_2$ zur Umsetzung mit dem Ammonchlorid gelangt.

Die Menge des gefällten Morphins wird nämlich stark beeinflußt durch das Verhältnis des Ammoniaküberschusses zum Morphin, was beim Ammoniumchlorid in sehr viel geringerem Maße der Fall ist, sodaß also diese Kalkmethode einen viel größeren Spielraum im Morphingehalt der zu analysierenden Substanz erlaubt als die Ammoniakmethode.

Debourdeaux läßt das abfiltrierte und getrocknete Morphin wägen, nachdem es zuvor mit Benzol gewaschen wurde.

Bei dem aus Pantopon abgeschiedenen Morphin, welches völlig weiß war, hat sich kein merklicher Unterschied ergeben, wenn das Waschen mit Benzol unterlassen wurde (Analyse No. 16 der Tabelle), auch wurde dasselbe Resultat durch Wägung wie durch Titration des Morphins erhalten, welches Ergebnis die Reinheit des nach dieser Methode erhaltenen Morphins illustriert. — Es erscheint zweckmäßig, die genaue Ausführung, wie sie bei vorliegenden Pantoponanalysen gehandhabt wurde, hier wiederzugeben.

Ausführung der Analyse nach Methode II.

Genau 1,2 g Pantopon (bezw. Alkaloidgemisch mit 50% Morphin) werden in wenig Wasser gelöst und in eine tarierte Porzellanschale gespült, in welcher man 2,5 g gelöschten, reinen Kalk mit wenig Wasser angerieben hat. Nach gutem Verreiben mit dem Pistill fügt man soviel Wasser zu, daß das Gesamtgewicht

des Schaleninhaltes (Pantopon + Kalk + Wasser) 62,5 g beträgt, läßt unter öfterem Durchmischen 1 Stunde stehen und filtriert nach dieser Zeit ab.

50 g des klaren Filtrats (entspr. 1 g Pantopon unter Vernachlässigung des in Lösung gegangenen Kalkes und der aus der Lösung gefällten Nebenalkaloide) werden dann in einem 100 ccm fassenden Erlenmeyerkölbchen mit 5 ccm 95%igem Alkohol gemischt, 25 ccm Aether zugesetzt und wieder gemischt, zuletzt 1,0 g Ammonchlorid zugesetzt, das Kölbchen mit einem dichten, sauberen Kork verschlossen und 10 Minuten stark durchgeschüttelt.

Dann überläßt man das Kölbchen 12 Stunden der Ruhe, gießt nach dieser Zeit den überstehenden Aether durch ein vorher bei 100° getrocknetes und im Wägeglas verschlossen gewogenes Filter von 7 cm Durchmesser (Schleicher & Schüll No. 589) möglichst vollständig ab, mischt die zurückgebliebene wässerige Schicht kurz mit 10 ccm Aether und gießt ihn darauf wieder durch das Filter ab. Dann filtriert man auch die wässerige Schicht nach dem Ablaufen des Aethers durch dasselbe Filter ab, wobei man die Morphinkrystalle auf das Filter bringt. Die am Kölbchen anhaftenden Morphinkrystalle löst man mit einem Glasstab, der am Ende ein Stückchen reinen Gummischlauch trägt, los, spült sie mit morphin- und äthergesättigtem Wasser (vom überschüssigen Morphin bei Zimmertemperatur frisch abfiltriert) auf das Filter und wäscht so Kölbchen, Stopfen, Glasstab und Filter etwa sechsmal mit dieser Flüssigkeit, bis im Filtrat höchstens noch Spuren von Chloriden nachzuweisen sind. Hierauf trocknet man nach dem Abtupfen des Filters auf der Außenseite mit sauberem Filtrierpapier 3 bis 4 Stunden bei 100° im Trichter, wäscht nach dem Erkalten fünfmal mit je 5 ccm Benzol und trocknet darauf im Wägeglas bei 100° bis zum konstanten Gewicht des nun völlig reinen, wasserfreien Morphins.

Titration.

Zur Titration schüttet man die Morphinkrystalle vorsichtig und mit Hilfe eines Platindrahtes durch einen Trichter in eine 250 ccm fassende, weiße Glasstöpselflasche und gibt dann durch das Filter aus einer Pipette sehr langsam 25 ccm $^{n}/_{10}$ HCl, sodaß das noch am Filter haftende Morphin gelöst wird, spült mit Wasser nach, überschichtet nach völliger Lösung des Morphins die wässerige Schicht in der Flasche mit 30 bis 40 ccm neutralen Aethers, gibt 6 Tropfen Jodeosinlösung dazu und titriert unter kräftigem

Schütteln mit $^{n}/_{10}$ NaOH-Lösung bis zur bleibenden Rosafärbung zurück.

Sehr bequem läßt sich die Titration auch unter Anwendung von Methylrot, ohne Aether, beendigen.

1 ccm $^{n}/_{10}$ HCl zeigt 0,02852 g Morphin an. Die Normallösungen stellt man mit dem betreffenden Indikator wie beim Analysengang ein.

Besprechung der Resultate.

Wie die Analysen 9 bis 16 der Tabelle zeigen, gibt diese Methode in allen Fällen ein um 3% (=6% des vorhandenen Morphins) zu niedriges Resultat. Dieser Morphinverlust konnte zwei Ursachen haben, nämlich erstens bestand die Möglichkeit, daß bei der Fällung der Nebenalkaloide mit Kalk Morphin mitgerissen werden konnte, und zweitens hätte beim Auskrystallisieren des Morphins ein kleiner Teil desselben in der Mutterlauge und im Aether zurückbleiben können. Diese Fragen konnten dadurch entschieden werden, daß man völlig reines Morphin dem Analysengang unterwarf. Dieses Morphin wurde nach dem Verfahren des Analysenganges selbst gewonnen und durch Zusatz von etwas mehr als der theoretischen Menge Salzsäure für die Analyse in Lösung gebracht. Hier konnten also keine Nebenalkaloide das Resultat beeinflußen. Wie die Analysen No. 18 und 19 zeigen, war der Morphinverlust derselbe, d. h. noch etwas größer als bei Gegenwart der Nebenalkaloide, und zwar konnte der fehlende Betrag genau in der (von den Waschwässern getrennt aufgefangenen) Mutterlauge und dem überstehenden Aether aufgefunden werden durch Ausschütteln mit Isobutylalkohol-Chloroform-Mischung und Abdampfen derselben. Dabei wurde festgestellt, daß der Aether nur sehr wenig Morphin enthielt, die wässerige Lösung jedoch die Hauptmenge.

Der Fehler ist also bei dieser Methode ein konstanter; man hat zum Gewicht des gefundenen Morphins für 50 ccm Mutterlauge 30 mg Morphin zu addieren.

Diese Tatsache einerseits und die relativ leichte und sichere Ausführbarkeit der Methode andererseits, welche auch in den Händen eines weniger geübten Analytikers gute Zahlen liefert, lassen die Anwendung dieser Methode für die Allgemeinheit am zweckmäßigsten erscheinen.

Auf diese Weise ergibt sich für das untersuchte Pantopon ein Gehalt von 50,7% Morphin.

B. Ausschüttelungs-Verfahren.

Methode III.

Nach zahlreichen Versuchen, die Nebenalkaloide vom Morphin in der Weise zu trennen, daß letzteres quantitativ und möglichst rein zurückblieb, sodaß es mit einem Lösungsmittel extrahiert werden konnte, bin ich zu dem im „Schema" skizzierten Verfahren als dem besten gelangt.

Schema:

Abscheidung der Alkaloide mit Natriumbikarbonat, Entfernung der Nebenalkaloide durch Ausschütteln mit morphingesättigtem Chloroform, Ausschütteln des Morphins mit einer Mischung von Isobutylalkohol und Chloroform, Ausschütteln dieser Auszüge mit einer gemessenen Menge Salzsäure und Rücktitration des Ueberschusses.

Zur Orientierung über die Löslichkeit des Morphins sei noch mitgeteilt, daß dieselbe nach meinen Bestimmungen die folgende ist:

Es lösen bei ca. 15° C.:

100 ccm	Chloroform	0,051 g Morphin. pur.
100 ccm	Benzol	0,001 g ,, ,,
100 ccm	Isobutylalkohol-Chloroform . . . (gleiche Volumina).	1,700 g ,, ,,

Zur Vermeidung langwieriger Repetitionen lasse ich nun die genaue Ausführung der Methode unmittelbar folgen:

Ausführung der Methode III.

0,8 bis 1,0 g Pantopon werden in etwa 30 ccm Wasser gelöst und in einen Scheidetrichter von 150 ccm Inhalt gespült. Daselbst wird eine konzentrierte Lösung von 1 g $NaHCO_3$ in Wasser zugesetzt und der Inhalt des Scheidetrichters durchgemischt, wobei sich der größte Teil der Nebenalkaloide sowie auch das Morphin zum Teil abscheidet. Ohne nun längere Zeit zu warten, schüttelt man die Nebenalkaloide mit 10 ccm morphingesättigtem Chloroform, das man vom überschüssigen Morphin frisch abfiltriert hat, aus, wobei ein sehr heftiges Schütteln wegen Neigung zur Emulsionsbildung vermieden werden muß. Die Morphinkrystalle sind nun in der wässerigen Schicht suspendiert und schwimmen auf dem Chloroform, welches sich klar abscheidet; Rühren mit einem Platindraht beschleunigt die Trennung der Schichten. Man läßt nun

das Chloroform möglichst vollständig durch ein kleines mit Chloroform benetztes Filter ab, um mitgerissene Krystalle zurückzuhalten und schüttelt dann noch zweimal in derselben Weise mit je 10 ccm morphingesättigtem Chloroform aus. Durch das Filter gießt man dann nach gutem Abtropfen 60 ccm einer Mischung gleicher Volumina reinen Isobutylalkohols und Chloroforms in den Scheidetrichter, schüttelt während etwa 10 Minuten öfters gut durch und läßt nach dieser Zeit die Isobutylalkohol-Chloroformlösung, welche nicht völlig klar zu sein braucht, ohne von der wässerigen Schicht mitzunehmen, in einen zweiten Scheidetrichter derselben Größe ab.

Das Ausschütteln wiederholt man noch zweimal mit 20 ccm bezw. 10 ccm Lösungsmittel, wäscht die vereinigten Auszüge einmal mit 10 ccm Wasser und filtriert die Isobutylalkohol-Chloroformlösung, ohne Wassertropfen mitzunehmen, durch ein mit Chloroform benetztes Filterchen in einen sorgfältig gereinigten, trockenen Scheidetrichter ab und wäscht mit einigen Kubikzentimetern Lösungsmittel nach. Die nun völlig klare Lösung schüttelt man mit 20 ccm HCl, welche man mit einer Pipette abgemessen hat, sorgfältig und ohne Verluste aus, und hierauf noch dreimal mit je 10 ccm Wasser, um die überschüssige Salzsäure quantitativ zu gewinnen. Die vereinigten Auszüge werden durch ein mit Wasser benetztes Filterchen in eine weiße, 250 ccm fassende Glasstöpselflasche filtriert, Kölbchen und Filter mehrmals nachgewaschen bis zum Verschwinden der sauren Reaktion, das Filtrat mit Aether überschichtet und nach Zusatz von Jodeosin die überschüssige Salzsäure in bekannter Weise zurücktitriert.

Besprechung der Resultate.

Wie aus den Analysen No. 20 bis 29 der Tabelle ersichtlich ist, gibt diese Methode zu hohe Resultate, was daran liegt, daß mit dem Chloroform nicht alle Nebenalkaloide vollständig entfernt werden können, und zwar ist der Fehler dementsprechend beim morphinfreien Pantopon, das die sämtlichen Opiumalkaloide außer Morphin enthält, am größten, beim Gemisch der sechs reinen Hauptalkaloide des Opiums am kleinsten.

Für das Pantopon beträgt der Fehler im Mittel plus 1,5% (= + 3% des vorhandenen Morphins), was sowohl aus den Analysen No. 20 bis 27, als auch durch Vergleich des nach Methode II erhaltenen Morphinwertes für Pantopon (50,7%) mit den Analysen No. 28 und No. 29 hervorgeht.

Die Methode III gibt somit, bei Weglassung jeder Korrektur, für Pantopon die der Wirklichkeit am nächsten stehenden Werte, sie hat ferner den Vorteil, daß sie in kürzerer Zeit durchgeführt werden kann als Methode II, hat aber den Nachteil, daß der Fehler von der Art der Nebenalkaloide beeinflußt wird, und daß die Ausführung der Analyse ziemliche Uebung und ein sehr exaktes und sauberes Arbeiten erfordert.

Methode IV.

Prinzip: Entfernung der Nebenalkaloide durch Ausschütteln mit Chloroform nach Zusatz von Natronlauge zur Lösung der Substanz, sonst wie bei Methode III.

Zur Vervollständigung der Untersuchungen habe ich versucht, die bei der „Prüfung des morphinfreien Pantopon" beschriebene Methode quantitativ zu gestalten. Diese Methode beruht darauf, daß einer Lösung von Morphin in Natronlauge durch Chloroform keine Spur dieses Alkaloides entzogen wird; es wird also kein morphingesättigtes Chloroform benötigt wie bei Methode III. Bei der Durchführung der Analyse erwies es sich als notwendig, die durch die Natronlauge gefällten Nebenalkaloide vor dem Ausschütteln mit Chloroform abzufiltrieren, da sonst untrennbare Emulsionen entstanden.

Der Gang der Analyse ist folgender:

Ausführung der Methode IV.

1,2 g Pantopon werden in Wasser gelöst, sodaß das Gesamtgewicht der Lösung 56 g beträgt, 4 g 15 bis 20%ige Natronlauge zugesetzt und nach gutem Durchmischen abfiltriert. 50 g des klaren Filtrats (entspr. 1 g Pantopon) werden dann dreimal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge mit 5 ccm Wasser gewaschen und letzteres in den ersten Scheidetrichter zurückgegeben. Man säuert nun mit 8 ccm 10% iger Salzsäure an (Prüfung auf saure Reaktion mit Kongopapier) setzt 70 ccm Isobutylalkohol-Chloroform zu, dann 15 ccm Sodalösung (10%) bis zur alkalischen Reaktion und schüttelt das Morphin aus. Man beendet die Analyse genau wie bei Methode III angegeben.

Besprechung der Resultate.

Wie die Analysen No. 30 bis No. 34 der Tabelle zeigen, gibt diese Methode noch höhere Resultate als die vorhergehende, mit Ausnahme der Analyse des morphinfreien Pantopons, welche den-

selben Wert von 2,8% aufweist. Letzteres erklärt sich damit, daß bei der Methode III die morphinfreie Pantoponlösung beim Schütteln mit morphingesättigtem Chloroform etwas Morphin aufnimmt, was bei der Methode IV, bei welcher kein morphingesättigtes Chloroform zur Verwendung kommt, nicht der Fall sein kann. Isoliert man die bei der Analyse des morphinfreien Pantopons erhaltenen Alkaloide nach beendeter Titration, indem man sie nach Zusatz von etwas Ammoniak mit Isobutylalkohol-Chloroform ausschüttelt, so läßt sich bei den nach Methode III gewonnenen Alkaloiden im Rückstand des Lösungsmittels Morphin in größeren Mengen nachweisen, während bei den nach Methode IV gewonnenen Alkaloiden sich mit Froehde's Reagens nur Spuren nachweisen lassen (vergleiche auch die Prüfungsvorschrift für morphinfreies Pantopon); das Gemisch nimmt vielmehr nach dem Verschwinden der schwachen Morphinreaktion einen bräunlichen mißfarbigen Ton an, der bald in ein mehrere Stunden lang andauerndes intensives Rotviolett übergeht und nach 4 bis 6 Stunden allmählich grün wird.

Der Rückstand besteht somit aus Nebenalkaloiden, welche der mit Natronlauge versetzten Lösung des morphinfreien Pantopons durch Chloroform nicht entzogen werden können.

Bei den Ausschüttelungsverfahren III und IV ist es nicht angängig, durch einfaches Abdampfen der Isobutylalkohol-Chloroformauszüge und Wägen des Rückstandes den Morphingehalt zu bestimmen; denn der Rückstand hält nicht nur sehr hartnäckig Isobutylalkohol zurück, sondern enthält auch Nebenalkaloide, deren Chlorhydrate saure Reaktion haben, und die deshalb bei der Titration nicht mitbestimmt werden. Durch das Ausschütteln der Isobutylalkohol-Chloroformlösung tritt zudem eine Reinigung des Morphins ein, die sich durch den schärferen Umschlag bei der Titration geltend macht.

Ich lasse nun die Zusammenstellung der Analysenresultate folgen. Die Gemische der Chlorhydrate der 6 wichtigsten Opiumalkaloide, wie sie in dieser Arbeit verwendet wurden, hatten annähernd folgende relative Zusammensetzung:

	Gemisch I.	Gemisch II.
Morphinum hydrochloricum	25 Teile	38 Teile
Narcotin. hydrochloricum	5 „	8 „
Papaverin. hydrochloricum	2 „	3 „
Thebain. hydrochloricum	2 „	3 „
Codein. hydrochloricum	2 „	2 „
Narcein. hydrochloricum	3 „	1 Teil

Zusammenstellung der Analysenresultate.

Methode Ia.

Verfahren des Deutschen Arzneibuches V.

Analyse No.	Substanz	Morphin vorhanden	Morphin titriert	Differenz
1	reine Alkaloide, Gemisch II . .	52,6%	47,6%	—5,0%
2	reine Alkaloide, Gemisch II . .	52,6%	48,9%	—3,7%
3	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum .	50,3%	46,5%	—3,8%
4	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum .	38,0%	34,3%	—3,7%
5	Pantopon	—	44,7%	—
6	Pantopon	—	43,3%	—

Methode Ib.

Verfahren des Deutschen Arzneibuches V mit Alkoholzusatz.

Analyse No.	Substanz	Morphin vorhanden	Morphin titriert	Differenz
7	reine Alkaloide, Gemisch II . .	52,6%	48,6%	—4,0%
8	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum .	50,1%	45,6%	—4,5%

Methode II.

Verfahren mit Kalk und Ammonchlorid.

Analyse No.	Substanz	Morphin vorhanden	Morphin gewogen	Morphin titriert	Differenz
9	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum	49,7%	46,4%	46,3%	—3,3%
10	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum	50,5%	47,5%	—	—3,0%
11	reine Alkaloide, Gemisch II	52,6%	49,7%	49,9%	—2,8%
12	reine Alkaloide, Gemisch II	52,6%	49,9%	—	—2,7%
13	Morphin. puriss. plus morphinfreies Pantopon	47,0%	—	43,8%	—3,2%
14	Pantopon	—	—	47,7%	—
15	Pantopon	—	47,6%	47,8%	—
16	Pantopon (ohne Benzol)	—	47,9%	—	—
17	morphinfreies Pantopon .	—	0,0%	—	—
18	Morphin. puriss.	49,10 cg	—	45,37 cg	—3,73 cg
19	Morphin. puriss.	48,00 cg	—	43,75 cg	—4,25 cg

Methode III.

Ausschüttelungsverfahren unter Verwendung von Natriumbikarbonat.

Analyse No.	Substanz	Morphin vorhanden	Morphin titriert	Differenz
20	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum . .	44,7%	46,3%	+ 1,6%
21	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum . .	50,6%	52,0%	+ 1,4%
22	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum . .	50,6%	50,2%	+ 0,4%
23	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum . .	50,3%	53,0%	+ 2,7%
24	morphinfreies Pantopon plus Morphinum hydrochloricum .	60,5%	61,7%	+ 1,2%
25	morphinfreies Pantopon	—	2,8%	—
26	reine Alkaloide, Gemisch I . . .	48,5%	49,2%	+ 0,7%
27	reine Alkaloide, Gemisch I . . .	48,5%	49,7%	+ 1,2%
28	Pantopon	—	52,3%	—
29	Pantopon	—	52,2%	—

Methode IV.

Ausschüttelungsverfahren unter Verwendung von Natronlauge.

Analyse No.	Substanz	Morphin vorhanden	Morphin titriert	Differenz
30	reine Alkaloide, Gemisch II . .	52,6%	53,1%	+ 0,5%
31	reine Alkaloide, Gemisch II . .	52,6%	54,4%	+ 1,7%
32	morphinfreies Pantopon	—	2,8%	—
33	Pantopon	—	54,0%	—
34	Pantopon	—	55,1%	—

Vorstehende Arbeit wurde im analytischen Laboratorium der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. in Grenzach (Baden) ausgeführt.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-toxikologischen Institut der Reichs-Universität Leiden.

Von L. van Itallie.

10. Ueber Minjak Lagam.

Von L. van Itallie und M. Kerbosch.

(Eingegangen den 27. II. 1912.)

Ueber „Minjak Lagam" kommen in der Literatur nur wenige zuverlässige Angaben vor. Die Substanz ist schwer zu beschaffen und stammt aus wenig untersuchten Teilen Sumatra's. Horner[1]) ist wohl der erste gewesen, welcher etwas Näheres betreffs des Balsams mitteilte. Er erwähnt, daß auf der Insel Pingie beim Verwunden einer großen Baumart ein flüssiges Harz erhalten werden kann, das in allen seinen Eigenschaften dem amerikanischen Kopaivabalsam ähnlich ist. Seine Veröffentlichung veranlaßte Kolonel van Swieten die Einsammlung einer Quantität des Lagam-Oeles zu befehlen. Es wurde aber nur eine kleine Menge eingesammelt, obschon sich ergab, daß der Balsam liefernde Baum nicht nur auf der Insel Pingie, sondern an mehreren Orten an der Westseite Sumatras vorkommt.

Der eingesammelte Balsam wurde P. J. Maier zur Untersuchung übergeben. Er beschreibt[2]) den Balsam als eine schmutzig weiße Substanz von talgartiger Konsistenz mit dem Geruch eines mit Terpentin gemischten Kopaivabalsams.

Beim Kochen mit Wasser nimmt der Balsam zehnfach an Volumen zu. Er enthielt ungefähr 60% eines spröden Harzes von gelb-hellbrauner Farbe. Das bei der Destillation des Balsams erhaltene flüchtige Oel hatte einigermaßen dicke, ölartige Konsistenz, kampferartigen Geruch und Geschmack und ein spezifisches Gewicht von 0,94.

In einer Fußnote führt Maier an, vernommen zu haben, daß früher auch Lagambalsam von der Konsistenz des Kopaivabalsams eingesammelt worden sei.

Dreißig Jahre später ist der Lagambalsam wieder untersucht worden, und zwar von G. Haußner[3]), welcher das Material von

---

[1]) Tijdschrift voor Nederlandsch Indië III., S. 32.

[2]) Natuurkundig Tijdschr. v. Nederl. Indië III., S. 487, 1852.

[3]) Archiv der Pharmazie 21, 241, 1883.

Dr. J. de Vrij erhalten hatte. de Vrij teilte mit, daß der Balsam im Jahre 1854 von einem Handelshaus in Rotterdam aus Padang (Sumatra) importiert worden war, und daß unter dem Namen Minjak Lagam verschiedene Produkte vorzukommen scheinen.

Haußner beschreibt diesen Balsam als eine einigermaßen dickflüssige, bernsteingelbe Flüssigkeit, welche äußerlich viel Uebereinstimmung mit Kopaivabalsam zeigt, die sich leicht in Alkohol, Aether und Benzol löst und auch mit Chloroform und Schwefelkohlenstoff klare Lösungen gibt.

Die Anschwellung mit Wasser wird nicht erwähnt. Der Balsam lieferte 33% ätherisches Oel, welches, in einem Strom CO_2 rektifiziert, bei 249—251° überging. Spezifisches Gewicht 0,923; optische Drehung — 9,9°. Das Oel ergab sich aber als nicht ganz wasserfrei. Durch Einwirkung von Chlorwasserstoffsäure wurden Krystalle vom Schmelzpunkt 114° erhalten, welchen Haußner die Formel $C_{20}H_{32}.4\,HCl$ zuerteilt hat.

Nach den von ihm erzielten Resultaten meinte Haußner den sogenannten Minjak Lagambalsam auf denselben Ursprung zurückführen zu müssen, welcher von dem Gurjunbalsam bekannt ist.

In dem Jaarboek van het Departement van Landbouw in Nederlandsch Indië über 1909 teilen Tromp de Haas und Dekker mit, einen Minjak Lagam von elemiartiger Konsistenz untersucht zu haben, welcher 21,5% ätherisches Oel enthielt und die Säurezahl 26; die Verseifungszahl 30 hatte.

Wir hatten Gelegenheit zwei Arten Minjak Lagam zu untersuchen, von denen die eine flüssig, die andere elemiartig war.

Die flüssige Form stammte aus der Sammlung des hiesigen botanischen Laboratoriums und war von de Vriese, welcher ungefähr 1857 in Niederländisch-Indien verweilte, von dort mitgebracht. Sie war bezeichnet: Olie van den Lagamboom (Canarium eupteron Miq. Amyridaceae). Bei der vorliegenden Untersuchung ergab sich, daß dieser Balsam in verschiedener Hinsicht mit Kopaivabalsam Aehnlichkeit besitzt, so daß auch der flüssige Lagambalsam vielleicht einer Dipterocarpacee entstammt.

Dieser Balsam hatte folgende Eigenschaften:

Konsistenz: Dünnflüssig.

Geruch: Nach Kopaivabalsam und schwach nach Buttersäure.

Farbe: Orangegelb mit schwach grüner Fluoreszenz.

Spezifisches Gewicht: 0,9512 ($^{14°}/_{15°}$)

Mit Chloroform war der Balsam in allen Verhältnissen mischbar. Mit 1/2 Volumen absolutem Alkohol wurde eine klare Mischung erhalten, welche sich auf Zusatz von mehr Alkohol trübte und erst mit 5 Volumen Alkohol fast klar wurde. Mit der 20fachen Menge Spiritus von 90% konnte keine klare Lösung erhalten werden.

Mit dem gleichen Volumen Aether und Petroläther wurden klare Mischungen erhalten, die sich auf Zusatz größerer Mengen der Flüssigkeiten trübten.

Mit einem Volumen Schwefelkohlenstoff gelatinierte der Balsam, so daß das Rohr umgedreht werden konnte, ohne daß die Flüssigkeit austrat; auf weiteren Zusatz von Schwefelkohlenstoff wurde eine trübe Lösung erhalten.

Wurde der Balsam in einem Wasserbade erwärmt, dann wurde er bei etwa 90° dickflüssig; nach Abkühlung ist der Inhalt des Rohres zu einer Gallerte erstarrt. Wahrscheinlich liegt hier eine Polymerisation vor. Es gibt Dipterocarpusbalsame, die sich in gleicher Weise verhalten.

Säurezahl	10,45
Verseifungszahl	14,8

Der Gehalt an ätherischem Oel, bestimmt durch Austrocknen des Balsams in kleinen, flachen Schälchen bei 105°, betrug 60,9%. Das zurückbleibende geruchlose Harz war spröde und hellgelb.

Bei der Destillation mit Wasser wurden aus 305 g Balsam ungefähr 150 g ätherisches Oel (49%) erhalten. Die Destillation mußte nach 14 Stunden unterbrochen werden, obschon noch kleine Mengen ätherischen Oeles überdestillierten. Der Balsam hatte hierbei eine große Menge Wasser aufgenommen und mit diesem, unter Vergrößerung des Volumens, eine zähe, einigermaßen dem Styrax ähnliche Masse gebildet, ein Verhalten, wie es auch schon von Maier (l. c.) beobachtet worden war bei der mehr festen Form des Minjak Lagam.

Das erhaltene ätherische Oel wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Es war farblos und hatte folgende Eigenschaften:

Spezifisches Gewicht	0,9051 (15°/15°)
n_{D24^0}	1,4972
Drehung im 100 mm-Rohr . .	−7,5°

Bei der fraktionierten Destillation gingen zwischen 258° und 261° mehr als 93% über; im Destillierkolben blieb ein brauner empyreumatisch riechender Rückstand zurück.

Das rektifizierte Oel war dickflüssig, farblos und hatte folgende Eigenschaften:

Siedepunkt (korrigiert)	261—263°
Drehung im 100 mm-Rohr . .	—7,46°
$n_{D16,5^0}$	1,49935
Spezifisches Gewicht	0,905 ($15^0/15^0$)

Aus diesen Zahlen wurden vermutet, daß das ätherische Oel aus Caryophyllen besteht, welche Vermutung durch die nähere Untersuchung bestätigt wurde.

Bei der Elementaranalyse lieferten 206,7 mg Substanz, 668,1 mg CO_2 und 220,5 mg H_2O.

	Gefunden:	Berechnet:
C	88,10	88,15
H	11,96	11,85

Bei der Molekulargewichtsbestimmung ergaben 276,1 mg Substanz gelöst in 10,1494 g Benzol eine Depression von 0,665°.

$$M = \frac{50 \times 2{,}721}{0{,}665} = 205. \quad \text{Berechnet } 204.$$

Der nach Bertram bereitete Caryophyllenalkohol hatte den Schmelzpunkt 92—94°, das schön blaue Nitrosit den Schmelzpunkt 111—112°.

Die mehr feste Form des Minjak Lagam erhielten wir durch gütige Vermittelung des Departement v. Landbouw in Buitenzorg. Nach einer von Herrn Dr. Boorsma erhaltenen Nachricht stammt der Balsam aus dem Inlande Sumatras, doch konnten Angaben betreffs des botanischen Ursprungs anfänglich nicht gegeben werden, da kein Herbarmaterial vorlag. Eine Bestimmung des Ursprungs war jedoch nötig, um die schon aus dem Jahre 1852 herrührenden Berichte richtig stellen zu können.

Die Untersuchung der kleinen Holzfragmente, welche sich in dem Balsam vorfanden, ließ vermuten, daß dieser nicht von einer Canarium-, sondern von einer Dipterocarpusart stammte. Herr Janssonius in Groningen, der Bearbeiter der Mikrographie des Holzes der auf Java vorkommenden Baumarten (Leiden 1906—1911), hatte die Güte, die Holzfragmente näher zu untersuchen. Aus der Vergleichung der Topographie der Gefäße, der Libriformfasern, des Holzparenchyms und der Markstrahlen mit denen der früher untersuchten Dipterocarpus- und Canariumarten ergab sich, daß hier eine Dipterocarpusart vorlag.

Nach vielen Bemühungen gelang es dem Botanischen Garten in Buitenzorg gutes Herbariummaterial aus Sumatra zu erhalten, welches von den Herren Dr. Valeton und Dr. Smith be-

stimmt wurde. Aus diesen Bestimmungen geht hervor, daß als Stammpflanzen des dickflüssigen Lagam-Balsams genannt werden können: *Dipterocarpus Hasseltii* Bl. und *Dipterocarpus trinervis* Bl., Bäume, welche so wenig verschieden sind, daß sie von mehreren Botanikern für eine Art gehalten werden.

Es sei uns gestattet, den Herren Jansonius, Boorsma, Valeton und Smith auch hier zu danken für die Mühe, welche sie sich gegeben haben, um diese Sache zur Klarheit zu bringen.

Der Balsam bildete eine Masse, welche fast nicht auszugießen war, und hatte die Konsistenz des weichen Elemis mit eingebetteten körnigen Teilen; die Farbe war schmutzig weiß, der Geruch unangenehm, einigermaßen wie Kopaivabalsam; der Balsam war mit Holz- und Rindenstückchen durchsetzt. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden keine Krystalle beobachtet; der Balsam hatte eine emulsionsartige Beschaffenheit und hielt wahrscheinlich etwas Wasser eingeschlossen. Daher stimmen die Zahlen für das ätherische Oel, welche durch Austrocknen bei 105° erhalten wurden, nicht gut mit denjenigen überein, welche durch Destillation mit Wasser bestimmt wurden. Der Gehalt an ätherischem Oel wurde durch Austrocknen zu ungefähr 28% gefunden; bei der Wasserdestillation konnten nur 10,5% gefunden werden (in einem zweiten Muster 22%).

Die Säure- (20,8) und die Verseifungszahl (25) haben nur orientierenden Wert, da die beigemischten Gewebeteile das Abwägen einer genauen Menge Balsams nicht gestatten.

Das beste Lösungsmittel ist Chloroform; aus der Lösung setzen sich neben Gewebeteilen nur einige Flocken ab. Mit Spiritus (95%), Aether und Schwefelkohlenstoff werden stark trübe Lösungen erhalten; aus der Lösung in Petroläther fiel ein weißes Pulver aus.

Das ätherische Oel war farblos, dickflüssig und hatte einigermaßen den Geruch des Kopaivabalsams. Es hatte folgende Eigenschaften:

Spezifisches Gewicht	0,9132 (15°/15°)
$n_{D16,5^0}$	1,50137
Drehung im 100 mm-Rohr . .	—9,75° (15°)

Bei der Rektifikation des Oeles wurde Wasser abgespaltet. Das Oel wurde daher einige Zeit mit metallischem Natrium erhitzt und dann destilliert. Das jetzt übergehende Oel siedete zwischen 261° und 264°, und hatte:

Spezifisches Gewicht	0,9065 (15°/15°)
$n_{D16,5^0}$	1,50029
Drehung im 100 mm-Rohr . .	—8,9° (15°)

Auch dieses Oel bestand also aus Caryophyllen, welches durch die Bildung des blauen Nitrosits mit dem Schmelzpunkte 112—113° weiter bestätigt wurde.

Sowohl der Balsam von *Canarium eupteron* als derjenige von *Dipterocarpus trinervis* lieferten also ein ätherisches Oel, das fast ganz aus Caryophyllen besteht.

Die quantitative Zusammensetzung des Dipterocarpusbalsams ergibt sich aus folgenden Zahlen, welche alle berechnet sind auf den ursprünglichen Balsam. Daß dieser aber nicht immer dieselbe Zusammensetzung hat, geht hervor aus dem Unterschied in der Konsistenz der verschiedenen Muster, so daß die Mengen ätherischen Oeles und der anderen Bestandteile wechselnd sind.

Wird der Balsam mit der vierfachen Menge Petroläther angerührt, so gehen 66% in Lösung; von diesen können 22% ätherischen Oeles mit Wasserdampf erhalten werden. Der in Petroläther nicht lösliche Teil löst sich bis auf 0,7% Unreinheiten in kochendem starken Spiritus. Aus dieser Lösung setzen sich bei der Abkühlung 19% eines gut krystallisierenden Phytosterols ab.

Ueber Dipterocarpol.

Von L. van Itallie.

Das Phytosterol aus dem Balsam von *Dipterocarpus Hasseltii* resp. *Dipterocarpus trinervis* konnte nicht mit einem der bekannten Phytosterole identifiziert werden, so daß ich hierfür vorläufig den Namen Dipterocarpol vorschlagen möchte.

Das rohe Phytosterol schmilzt bei 128°. Nach zwei- bis dreimaligem Umkrystallisieren aus kochendem Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 134—135° und blieb dann konstant.

Um ganz sicher zu sein, daß hier kein Ester vorlag, wurde das Dipterocarpol eine Stunde mit alkoholischer Kalilauge gekocht; bei der Abkühlung schied sich Dipterocarpol wieder unverändert ab.

Dipterocarpol bildet farblose, stark polarisierende, zweiachsige Krystalle, welche gerade auslöschen, und die bei 134—135° zu einer isotropen Flüssigkeit schmelzen. Es ist unlöslich in Wasser und in Alkalien, schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht löslich in kochendem Alkohol, Chloroform, Aether und Essigäther. Aus diesen Lösungen krystallisiert Dipterocarpol wasserfrei.

0,7494 g Dipterocarpol während drei Stunden bei 130° getrocknet, verloren 0,0011 g an Gewicht. Die Substanz ist also frei von Krystallwasser.

Bei der Elementaranalyse wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. 0,1261 g Substanz gaben 0,3734 g CO_2 und 0,1289 g H_2O.
2. 0,2043 g Substanz gaben 0,6044 g CO_2 und 0,2083 g H_2O.
3. 0,3219 g Substanz gaben 0,9522 g CO_2 und 0,3294 g H_2O.
4. 0,2148 g Substanz gaben 0,6342 g CO_2 und 0,2180 g H_2O.

Bei den Analysen 1 und 2 geschah die Verbrennung mittels Kupferoxyds, bei den beiden letzteren mittels Bleichromats.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	$C_{27}H_{46}O_2$:
C	80,78	80,68	80,69	80,53	80,59%
H	11,43	11,41	11,45	11,35	11,44%

Die Molekulargewichtsbestimmung, die durch Gefrierpunktserniedrigung mit Benzol als Lösungsmittel ausgeführt wurde, ergab: 0,104 g Substanz, Benzol 15,000, Depression 0,080°. Berechnetes Molekulargewicht: 433.

Die Formel $C_{27}H_{46}O_2$ verlangt 402. Die Ergebnisse der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung sind mit dieser Formel genügend in Uebereinstimmung.

Die Lösung von 1,199 g Dipterocarpol in Chloroform (1,199 bis 50 ccm) lenkte im 2 dm-Rohr das Licht um $+3,20^0$ ab. Das Drehungsvermögen ist also $\alpha_D = +64,6^0$.

Dipterocarpol gibt folgende Cholestolreaktionen:

1. Liebermann'sche Reaktion: Sofort gelb, allmählich durch Rotbraun in Dunkelrot übergehend.

2. Hesse'sche Reaktion. Schwefelsäure: Schwach gelb, nach 18 Stunden schwach-gelb, nach 36 Stunden braungelb. Chloroform: Farblos, nach 18 Stunden rosa, nach 36 Stunden blau.

3. Mach'sche Reaktion: Violett.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: Anfänglich schwach rosa, dann gelblich, nach 24 Stunden schwach gelbbraun.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Rosa, dunkelbraunrot, rotbraun.

Bei allen Reaktionen mit Ausnahme der Mach'schen wurde schöne grüne Fluoreszenz beobachtet.

Einwirkung von Essigsäureanhydrid.

Werden 2 g Dipterocarpol mit 2 g wasserfreiem Natriumacetat und 20 g Essigsäureanhydrid während zwei Stunden gekocht und die Mischung dann in Wasser gegossen, so scheidet sich eine ölartige Masse ab, aus welcher kein krystallisiertes Produkt erhalten werden kann.

Auch wenn das Kochen kürzere Zeit (1—5—10—30 Minuten) stattfindet, entsteht kein krystallisiertes Acetylderivat. Beim Kochen während 1—5 Minuten wird das Dipterocarpol unverändert zurückgewonnen, bei längerer Erhitzung treten ölartige Massen auf.

Ebenso führte Behandlung mit Essigsäureanhydrid und einem Tropfen Schwefelsäure nicht zum Ziel.

Werden 2 g Dipterocarpol mit 2 g wasserfreiem Natriumacetat und 10 g Essigsäureanhydrid dagegen 3 Stunden im Einschmelzrohr auf 160° erhitzt, dann erstarrt bei Abkühlung der Inhalt des Rohres zu einer festen, krystallinischen Masse. Wird diese erst mit Wasser gewaschen und dann einige Male aus Alkohol krystallisiert, dann werden farblose, doppelbrechende, gerade auslöschende Krystalle erhalten vom Schmelzpunkt 69—70°. Sie enthalten kein Krystallwasser.

Die Elementaranalyse ergab:

1. 0,1671 g Substanz gaben 0,5192 g CO_2 und 0,1766 g H_2O.
2. 0,1577 g Substanz gaben 0,4870 g CO_2 und 0,1601 g H_2O.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	Im Mittel:	$C_{27}H_{44}O$:
C	84,74	84,20	84,47	84,37%
H	11,82	11,36	11,59	11,47%

Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid bei 160° wird also dem Dipterocarpol 1 Mol. Wasser entzogen.

Das Dipterocarpolanhydrid gibt folgende Cholestolreaktionen:

1. Liebermann'sche Reaktion: Sofort schön rot, nach 18 Stunden kirschrot.

2. Hesse'sche Reaktion: Schwefelsäure: Orangerot, nach 18 Stunden dunkelrot. Chloroform: Rosa, nach 18 Stunden rosa.

3. Mach'sche Reaktion: Violett.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: Sofort karminrot (in konzentrierter Lösung: kirschrot), nach 24 Stunden schwach gelbbraun.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Schon in der Kälte rosa, dann schön rot, nach 24 Stunden dunkelbraun.

Auch hier wurde bei allen Reaktionen, der Mach'schen ausgenommen, schöne grüne Fluoreszenz beobachtet.

Einwirkung von Benzoylchlorid und von Benzoësäureanhydrid.

Zu einer Lösung von 2 g Dipterocarpol in 10 g Pyridin wurden tropfenweise und unter Kühlung 3 ccm Benzoylchlorid gebracht und die Mischung 24 Stunden sich selbst überlassen. Beim Ausgießen in verdünnte Schwefelsäure schieden sich ölartige Tropfen ab.

Es gelang nicht aus diesen Tropfen einen krystallisierbaren Körper zu erhalten.

Ebensowenig führte Zusammenschmelzen mit Benzoësäureanhydrid zu einer krystallisierten Benzoylverbindung.

Einwirkung von Phenylisocyanat.

Auf einem vorgewärmten Sandbade wurden 2 g Dipterocarpol und 1,2 g Phenylisocyanat 5 Minuten zusammen gekocht. Die heiße Flüssigkeit zeigte schwach blaugrüne Fluoreszenz. Bei Abkühlung krystallisierten erst farblose Blättchen aus; später erstarrte die ganze Masse zu einem Krystallkuchen. Durch Mischen mit Benzol ging ein Teil in Lösung, der andere Teil blieb als schöne farblose Krystalle zurück. Die Krystalle wurden mit Benzol gewaschen. Aus den vereinigten Benzollösungen konnten mit Petroläther neue Krystalle erhalten werden.

Schon bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich, daß hier zwei verschiedene Verbindungen präzipitiert waren. Die Krystalle zeigten teils hohe Polarisationsfarben und schiefe Auslöschung, teils löschten die Krystalle gerade aus und waren die Polarisationsfarben nur schwach. Bei der Schmelzpunktbestimmung schmolz ein Teil bei ungefähr 145°, die größte Menge aber erst bei ungefähr 216°.

Die nähere Untersuchung ergab, daß die Krystalle der Hauptmenge nach aus Diphenylharnstoff bestanden, so daß vermutet wurde, daß Phenylisocyanat wasserentziehend auf Dipterocarpol eingewirkt hatte.

Die oben genannte Benzol-Petrolätherlösung wurde durch Destillation von dem Lösungsmittel befreit. Es verblieb ein gelber, harziger Rückstand, welcher, mit wenig Alkohol angerührt, in kleine, farblose Krystalle verwandelt wurde. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol war der Schmelzpunkt bei 69—70° konstant geworden. Die Krystalle verhielten sich bei den verschiedenen Cholestolreaktionen wie das Dipterocarpolanhydrid.

Phenylisocyanat entzieht also dem Dipterocarpol 1 Mol. Wasser.

Einwirkung von Oxydationsmitteln.

Wird zu einer Lösung von Dipterocarpol in Aceton eine Lösung von Kaliumpermanganat in Aceton gebracht, so findet bei gewöhnlicher Temperatur keine Einwirkung statt; werden die Lösungen zusammen gekocht, so kann auch der größte Teil des Dipterocarpols unverändert zurückgewonnen werden.

Wird die Lösung von 2,2 g Dipterocarpol in Benzol während 6—7 Stunden mit 20,5 g der Kilian'schen Chromsäuremischung (60 $Na_2Cr_2O_7$, 80 H_2SO_4 und 270 H_2O) geschüttelt, so findet Oxydation des Dipterocarpols statt. Die Benzollösung wurde nacheinander gewaschen mit Wasser, Sodalösung und Wasser, und schließlich mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Aus der getrockneten Benzollösung verblieb ein harzartiger Rückstand, welcher durch Lösen in heißem Alkohol in Krystalle übergeführt werden konnte. Nach zweimaliger Krystallisation aus Alkohol veränderte sich der Schmelzpunkt nicht mehr.

Das so erhaltene Keton, Dipterocarpon, bildet schöne, farblose, zugespitzte, säulenförmige, rhombische Krystalle mit dem Schmelzpunkte 183—184°. Sie sind frei von Krystallwasser, schwer in kaltem Alkohol, leicht in heißem Alkohol, Chloroform und Benzol löslich.

Werden die Krystalle in Benzol gelöst und nochmals sechs Stunden mit der Kilian'schen Mischung geschüttelt, so können sie aus der Benzollösung unverändert wieder erhalten werden (Analyse No. 3).

Die Elementaranalyse ergab:

1. 0,1877 g Substanz gaben 0,5357 g CO_2 und 0,1750 g H_2O.
2. 0,1678 g Substanz gaben 0,5038 g CO_2 und 0,1678 g H_2O.
3. 0,1875 g Substanz gaben 0,5343 g CO_2 und 0,1726 g H_2O.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	Im Mittel:	$C_{27}H_{44}O_3$:
C	77,85	77,45	77,69	77,66	77,88%
H	10,43	10,58	10,30	10,44	10,66%

Bei der Molekulargewichtsbestimmung gaben 0,1992 g Dipterocarpon in 12,9465 g Benzol, eine Depression von 0,188°. Das Molekulargewicht berechnet sich hieraus zu 409; die Formel $C_{27}H_{44}O_3$ verlangt 416.

Die Chloroformlösung, welche in 50 ccm 1,003 g Dipterocarpon enthält, lenkt im 2 dm-Rohr das Licht um + 2,85° ab. α_D ist also + 71,03°.

Dipterocarpon gibt folgende Cholestolreaktionen:

1. Liebermann'sche Reaktion: Sofort gelb, nach 24 Stunden gelbbraun.

2. Hesse'sche Reaktion: Schwefelsäure gelb, nach 36 Stunden braun. Chloroform: Farblos, nach 36 Stunden farblos.

3. Mach'sche Reaktion: Violett.

4. Hirschsohn'sche Reaktion: Farblos, auch nach 24 Stunden. Auf dem Wasserbade: schwach gelbrosa.

5. Tschugaeff'sche Reaktion: Anfänglich gelb, allmählich in Rotgelb, Gelb, schön Rot, Kirschrot übergehend. Nach 24 Stunden dunkel violettrot.

Bei diesen Reaktionen, der Mach'schen ausgenommen, trat wieder grüne Fluoreszenz auf.

Bei den Cholestolreaktionen, besonders bei den Reaktionen von Liebermann, Hesse und Hirschsohn, reagiert Dipterocarpon am schwächsten, Dipterocarpolanhydrid am stärksten.

Werden 2 g Dipterocarpon in 50 ccm Alkohol gelöst und mit 1,5 g Kaliumhydroxyd und 750 mg Hydroxylaminhydrochlorid während einer Stunde im Wasserbade erhitzt, so scheidet sich ein weißer Körper ab, welcher, mit Wasser gewaschen und dann getrocknet, sehr schwer in kochendem Alkohol löslich ist. Es ist das Dipterocarpoxim. Der Körper kann aus Eisessig, in welchem er leicht löslich ist, und auch aus Alkohol mit wenig Eisessig, in mikroskopisch kleinen, farblosen Krystallen erhalten werden.

Das Oxim schmilzt bei 249—250° unter Zersetzung.

Der Stickstoffgehalt wurde zu 3,5% gefunden; die Formel $C_{27}H_{44}O_2(NOH)$ verlangt 3,48%.

Obwohl es nicht gelang die Alkoholnatur des Dipterocarpols mittels Essigsäureanhydrids, Benzoylchlorid und Phenylisocyanat nachzuweisen, ergibt sich aus der Untersuchung des Oxydationsproduktes, daß Dipterocarpol eine sekundäre Alkoholgruppe enthalten muß.

Bei der Oxydation des Dipterocarpols in essigsaurer Lösung mittels Chromsäure fand starke Einwirkung statt. Auch hier wurde Dipterocarpon gebildet.

Einwirkung von Halogenen.

Dipterocarpol ist eine ungesättigte Verbindung, welche leicht Halogenen addiert.

Bei der Einwirkung von 25 ccm der Jodmonochloridlösung nach Wijs auf 0,3023 g Dipterocarpol während 40 Minuten wurden 0,3047 g J (100,8%) gebunden.

Bei einem zweiten Versuch, bei welchem 25 ccm Jodmonochloridlösung während 50 Minuten auf 0,321 g Dipterocarpol einwirkten, wurden 0,3174 g J (98,88%) gebunden. Diese Zahlen stimmen mit ungefähr 3,1 Atomen J auf 1 Mol. Dipterocarpol.

Wird die jodierte Flüssigkeit mit Wasser verdünnt, so treten Dämpfe von Halogenwasserstoff auf. Es hat also nicht allein Addition, sondern auch Substitution stattgefunden.

Versucht wurde auch zu einem krystallisierten Bromderivat zu gelangen, und zwar unter verschiedenen Bedingungen. Z. B. wurde zu einer auf —10° abgekühlten Lösung von 2 g Dipterocarpol in Chloroform tropfenweise eine Lösung von 0,8 g Brom in Eisessig gebracht. Das Brom wurde sehr leicht aufgenommen; die Flüssigkeit blieb anfänglich farblos, doch wurde dieselbe mit mehr Brom gelb, rosa, kirschrot und schließlich grün; zu gleicher Zeit fand Entwickelung von Bromwasserstoffsäure statt. Aus der Chloroformlösung schied sich bei Verdampfung eine harzartige Masse ab, welcher auf keine Weise ein krystallisierter Körper entzogen werden konnte.

Einwirkung von Wasserstoff.

Von Windaus und Hauth (Berl. Ber. 40, 3683, 1907) wird das Dihydrophytosterin als ein charakteristisches Reduktionsprodukt der Phytosterole bezeichnet.

Es wurde daher versucht zu Dipterocarpol unter gleichen Bedingungen (Lösen in Amylalkohol und Reduzieren mit metallischem Natrium) 2 Atome Wasserstoff zu addieren. Obwohl der Versuch verschiedene Male angestellt wurde, gelang es jedoch nicht, eine krystallisierte Dihydroverbindung darzustellen.

Zusammenfassung.

Unter dem Namen Minjak Lagam wurden zwei verschiedene Körper zusammengefaßt.

Der eine, flüssig, ist angeblich der Balsam von *Canarium eupteron* Miq. (Burseraceae); wahrscheinlich liegt hier aber der Balsam einer Dipterocarpus-Art vor. Der Balsam besteht zu mehr als der Hälfte aus Caryophyllen.

Der andere salbenartige Balsam stammt von *Dipterocarpus Hasseltii* Bl. und *D. trinervis* Bl. Er enthält 10—22% ätherisches Oel, welches zum größten Teil aus Caryophyllen zusammengesetzt ist, und ein schön krystallisierendes Phytosterol, Dipterocarpol.

Dipterocarpol hat die Formel $C_{27}H_{46}O_2$.

Mit Essigsäureanhydrid und auch mit Phenylisocyanat wird 1. Mol Wasser abgespalten und das Anhydrid $C_{27}H_{44}O$ gebildet.

Bei der Oxydation mit Chromsäuregemisch wird das Keton $C_{27}H_{44}O_3$ erhalten.

Leiden, Februar 1912.

Mitteilung aus dem Institute für Pharmazie
und Nahrungsmittelchemie der Universität Jena.

Ueber das fette Oel des Goldlacksamens.

Von H. Matthes und W. Boltze.

(Eingegangen den 5. IV. 1912.)

Der Goldlack, Cheiranthus Cheiri, nach v. Linné, zu der Familie der Cruciferen, Unterabteilung Siliquosae, gehörig, hat einfache gelb bis dunkelbraune Blüten in langen Trauben. Die Samen stehen in länglichen Schoten und sind dünne runde Scheiben.

Während man heutzutage den Goldlack hauptsächlich als Zierpflanze und des Geruches wegen anbaut und nur in einigen Gegenden die bitter und kressenartig schmeckenden Blüten noch als Hausmittel gegen Stockungen im Unterleibe, Gelb- und Wassersucht verwendet, spielten die Blüten sowohl als auch die Samen in alten Kräuterbüchern des 16. und 17. Jahrhunderts eine große Rolle. Noch bis ums Jahr 1850[1]) wurde der Goldlack als offizinelle Pflanze geführt, und es sei auf die Literaturzusammenstellung von Reeb[2]) in seiner Arbeit über Cheirantin verwiesen.

Schlagdenhaufen und E. Reeb[3]) haben im Jahre 1896 durch physiologische Versuche mit Goldlacksamenextrakt an Fröschen die Ansicht gewonnen, daß in dem Extrakt ein glykosidartiger Bestandteil vorhanden sei, der einen charakteristischen Herzstillstand in Systole hervorruft und ein zweiter, der das Nervensystem beeinflußt. M. Reeb[4]) führte später die Untersuchungen mit dem Erfolge fort, daß er das vermutete Glykosid in Form eines gelblichen Pulvers, Cheirantin, isolierte, das seiner Wirkung nach in die pharmakologische Gruppe des Digitalins einzureihen ist. Später[5]) stellte derselbe Forscher auch den zweiten Bestandteil, das Cheirinin, dar, welches er als farblose kleine Nadeln erhielt, die bei 73—74^0 schmelzen, ihrer Wirkung nach kein Herzgift sind und denen er die Formel $C_{18}H_{35}N_3O_{17}$ gab.

---

[1]) Atlas der offizinellen Pflanzen sämtlicher Pharmakopöen von Dr. J. R. Linke, 1850.

[2]) Archiv f. exp. Patholog. u. Pharm. **41**, 302 (1898).

[3]) Journ. d. Pharm. v. Elsaß-Lothringen.

[4]) Arch. f. exp. Patholog. u. Pharm. **41**, 302 (1898).

[5]) Arch. f. exp. Patholog. u. Pharm. **43**, 139 (1900).

Th. Wagner[1]) isolierte fast zehn Jahre später das von M. Reeb gefundene Cheirinin, allerdings in viel geringerer Ausbeute. Weiter stellte er einen neuen Körper, ein schwefelhaltiges Glykosid, dem er den Namen Cheirolin gab, dar. Dieses bildet große farblose Krystalle, die bei 46—48° schmelzen und antipyretische Wirkung zeigen. Durch Behandeln mit Quecksilberoxyd erhielt er aus Cheirolin einen bei 172,5° schmelzenden Körper, den er Cheirol nannte.

Der wichtige Umstand, daß uns in dem Cheirolin zum ersten Male ein schwefelhaltiges Pflanzenalkaloid begegnet, veranlaßte W. Schneider[2]), die Arbeiten von Wagner einer nochmaligen eingehenden Prüfung zu unterziehen. Zunächst berichtigte Schneider die von Wagner angegebene Formel für das Cheirolin $C_9H_{16}N_2O_7S_2$ und stellte dafür die Formel $C_5H_9O_2NS_2$ auf und erkannte es als Thiocarbimidopropylmethansulfon $CH_3.SO_2.CH_2.CH_2.CH_2.N{=}C{=}S$. Das Cheirol Wagner's identifizierte er als einen Harnstoff der Formel

$$C{=}O\begin{cases}NH(C_4H_9O_2S)\\NH(C_4H_9O_2S)\end{cases}$$

Das fette Oel des Goldlacksamens ist bisher noch nicht untersucht worden. Herr Dr. Schneider-Jena überließ uns eine größere Menge des Oeles in dankenswerter Weise zur eingehenden Untersuchung.

Das durch Extraktion mit Aether aus dem Goldlacksamen gewonnene Oel besaß rein grüne Farbe, die nach längerem Stehen in Braun überging. Außer geringen Mengen ätherischen Oeles und von der Extraktion her anhaftenden Aethers enthielt das Oel bitterschmeckende Nichtfettstoffe.

Der Gehalt an ätherischem Oel war sehr gering; durch Wasserdampf-Destillation wurden aus 7,720 kg Oel 2,08 g ätherisches Oel gewonnen, das sind 0,027%.

Das ätherische Oel bildet eine stark lichtbrechende, fast farblose, nach Wasserfenchel riechende Flüssigkeit.

Spezifisches Gewicht bei 15° = 0,9034.
Siedepunkt 120—125° bei 15 mm Druck.
Refraktion n_D bei 20° = 1,692.
Spezifisches Drehungsvermögen — 12,73°.
Jodzahl nach von Hübl 179,40.

---

[1]) Chemik.-Ztg. vom 22. Januar 1908, S. 76.
[2]) Justus Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 375.

Das durch Extraktion mit Petroleumbenzin (Kp. 40—60°) gewonnene, vom ätherischen Oel befreite, Cheiranthusöl zeigte folgende Konstanten:

Spezifisches Gewicht bei 15° = 0,9240.
Brechungsindex n_D bei 40° = 1,4690.
Säurezahl 11,50.
Verseifungszahl 180,30.
Esterzahl 168,80.
Jodzahl nach von Hübl 124,53.
Hehner-Zahl 95,66.
Reichert-Meißl-Zahl 0,33.
Polenske-Zahl 1,4.

An der Luft trocknete das Oel ein. Die Jodzahl ist ziemlich hoch. Sie steht an der obersten Grenze der Jodzahlen für nicht trocknende Oele. Man kann das Cheiranthusöl zu den trocknenden Oelen zählen.

Die Trennung der Fettsäuren wurde nach den verschiedenen empfohlenen Verfahren durchgeführt. Die Bleisalz-Benzol-Methode von Farnsteiner[1]) bewährte sich bei der Trennung der Fettsäuren sehr gut, während das Bleisalz-Aether-Verfahren von Varrentrapp nicht zum Ziele führte.

Durch die fraktionierte Destillation der Gesamtfettsäuren des Cheiranthusöles wurden in den einzelnen Fraktionen die Fettsäuren angereichert, und so wurde die Reindarstellung der Säuren gut erreicht.

Durch Umkrystallisation der ganz oder zum Teil erstarrten Fraktionen konnte eine feste, ungesättigte Säure von der Formel $C_{18}H_{34}O_2$ isoliert werden. Diese neue isomere Oelsäure vom Schmelzpunkt 30° wurde Cheiranthussäure genannt. Sie konnte mit keiner der bekannten Fettsäuren identifiziert werden. Die Cheiranthussäure krystallisiert in schneeweißen, seidenglänzenden Nadeln aus absolutem Alkohol und läßt sich bei 18 mm Druck und 240° destillieren.

Wahrscheinlich kommen ähnliche isomere Oelsäuren in der Pflanzenwelt öfters vor. Vongerichten und Köhler[2]) beschreiben eine isomere Oelsäure, die Petroselinsäure, S.-P. 33—34°. Scherer[3]) fand in den Samen von *Pimpinella Anisum* eine feste ungesättigte Fettsäure mit dem S.-P. 30° und der

---

[1]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1899, S. 3.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft **42,** 1638.
[3]) H. Scherer, Dissertation, Straßburg 1909.

Jodzahl 73,5. Aus dem Oele der Samen von *Foeniculum capillaceum* isolierte er eine Fettsäure mit dem S.-P. 30,5° und der Jodzahl 86,15.

Es wird also ratsam sein, von der bisher weit verbreiteten Bezeichnungsweise[1]) der Fettsäuren, die gesättigten als feste und die ungesättigten als flüssige schlechtweg anzusprechen, abzugehen und sich streng an die Einteilung in feste und flüssige gesättigte und feste und flüssige ungesättigte zu gewöhnen.

Die Trennung der ungesättigten Fettsäuren durch Ueberführung in ihre Bromide und deren Reduktion führte zu sehr guten Ergebnissen.

Die Fettsäuren des Goldlacksamenöles bestehen aus

ca. 65,0% Cheiranthussäure,
ca. 30,0% Linolsäure,
ca. 5,0% Linolensäure.

Die Linolsäure bildete ein in Petroleumäther (Kp. 40 bis 60°) unlösliches Bromid. Durch wiederholtes Auflösen in heißem Petroläther, sowie durch überschüssiges Brom verwandelte sich das in Petroläther (Kp. 40—60°) unlösliche Tetrabromid in ein darin lösliches Produkt[2]) gleicher prozentischer Zusammensetzung.

Die unverseifbaren Anteile des Goldlacksamenöles wurden nach dem von H. Matthes und seinen Mitarbeitern H. Sander[3]), O. Rhodich[4]), E. Ackermann[5]), W. Heintz[6]) und H. Serger[7]) eingeschlagenen Gange getrennt.

Aus 100 g Oel wurden 1,43 g flüssiges Unverseifbares und 0,47 g krystallisierbares Unverseifbares, Schmelzpunkt 136°, erhalten.

Das Phytosterin, nach der Angabe von Windhaus und Hauth[8]) bromiert, lieferte ein Di- und Tetrabromid. Letzteres muß noch eingehender untersucht werden.

Das flüssige Unverseifbare stellte eine hellbraune Flüssigkeit mit dem eigenartigen Geruch des Unverseifbaren dar.

---

[1]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1898, S. 391.
[2]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1889, S. 19.
[3]) Arch. d. Pharm. **246**, 165.
[4]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **41**, 19.
[5]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **41**, 2000 (1908).
[6]) Arch. d. Pharm. **247**, 161.
[7]) Arch. d. Pharm. **247**, 429.
[8]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **39**, 4378 (1906); **40**, 3681 (1907).

Die Untersuchung der Cheiranthussäure und des Unverseifbaren werden von H. Matthes fortgeführt, während sich W. Schneider die weitere Untersuchung der übrigen Bestandteile des Goldlacksamens vorbehalten hat.

Experimenteller Teil.

Zur Untersuchung standen zwei auf verschiedene Weise aus Goldlacksamen gewonnene fette Oele zur Verfügung.

Das von Herrn Dr. Schneider-Jena überlassene fette Oel war durch Extraktion mit Aether aus dem Samen vom Goldlack, *Cheiranthus Cheiri*, gewonnen worden. Das Oel wurde vor der weiteren Verarbeitung noch vollständig vom Aether befreit.

Das Oel hatte einen an rohes Rüböl erinnernden, unangenehm scharfen Geruch und stark bitteren Geschmack. Im auffallenden Lichte erschien das Oel rotbraun.

Zur Prüfung auf das Vorhandensein ätherischen Oeles wurden 500 g Oel der Wasserdampfdestillation zwei Stunden lang unterworfen. Aus dem aromatisch riechenden Destillat schieden sich farblose, nach längerem Stehen gelblich werdende Fetttröpfchen ab, die auf Papier einen Fettfleck erzeugten, der nach gelindem Trocknen vollständig verschwand. Außer diesem ätherischen Oel ging eine flüchtige Fettsäure über, die sich im Destillat zu einer schwach opalisierenden Flüssigkeit von saurer Reaktion auflöste. Das 1430 g wiegende Destillat brauchte 12,47 ccm Normal-Kalilauge zur Neutralisation. Das mit Wasserdampf behandelte Oel bildete mit dem Wasser eine hellgelbe Emulsion, die, in einem Scheidetrichter an einem warmen Orte aufbewahrt, sich nur langsam in eine klare wässerige Flüssigkeit von intensiv bitterem Geschmack und das Oel trennte.

Die wässerige Flüssigkeit hinterließ nach dem Eindampfen 0,6 g eines gelblichen durchsichtigen Rückstandes, der intensiv bitteren Geschmack besaß und folgende Fällungsreaktionen gab:

1. mit Phosphormolybdänsäure: graue Fällung, Flüssigkeit blaugrünlich;
2. mit Kaliumwismutjodid: starker braunroter Niederschlag;
3. mit Bleiacetat: eine schwache Fällung.

Da der Körper frei von Stickstoff war, so liegt offenbar das von Reeb[1]) beschriebene Cheirantin vor. In heißem Alkohol war der Bitterstoff selbst in der Wärme nicht vollständig löslich; es

[1]) Arch. f. exp. Patholog. u. Pharm. **41**, 304 (1898).

blieb ein weißes Pulver zurück, das mit Wasser befeuchtet, sich rot färbte. Nach Schneider[1]) ist dies auf die Anwesenheit eines Pflanzenfarbstoffes, der den Charakter eines Indikators besitzt, zurückzuführen.

Hieran anschließend sei bemerkt, daß das noch ätherhaltige Oel beim längeren Stehen einen Bodensatz abschied, der bitteren Geschmack besaß. Um ihn auf Cheirolin zu prüfen, wurde er mit alkalischer Bleioyxdlösung gekocht. Es trat allmählich eine starke Schwärzung durch Bildung von Schwefelblei ein, ein Zeichen der Anwesenheit von Cheirolin. Dieses war durch den Wassergehalt des Aethers mit in Lösung gegangen. Die Mengen des in dem ätherhaltigen Oele gelösten Cheirolins sind minimal, weshalb Schneider[2]) sie nicht beachtet hatte. Durch das allmähliche Verdunsten des Aethers und das Absetzen der Feuchtigkeit hatte sich das Cheirolin im Bodensatz angereichert, so daß es leicht aufzufinden war.

Das abgeschiedene, filtrierte Oel zeigte folgende Konstanten. — Das extrahierte, nicht weiter gereinigte Oel wird im nachstehenden als Rohöl, das mit Wasserdampf behandelte, als gereinigtes Oel bezeichnet.

Brechungsindex n_D bei 40° 1,4666.

Säurezahl des Rohöles	31,80
Säurezahl des gereinigten Oeles	34,94
Verseifungszahl	178,60
Jodzahl nach von Hübl:	
a) Rohöl	120,50
b) gereinigtes Oel	125,75
Reichert-Meißl-Zahl:	
a) Rohöl	0,99
b) gereinigtes Oel	0,33
Polenske-Zahl:	
a) Rohöl	2,00
b) gereinigtes Oel	1,10

Oxyfettsäuren waren in dem Cheiranthusöl nicht nachweisbar. Die Prüfung auf Oxyfettsäuren wurde nach dem Verfahren von Benedikt und Ulzer[3]) und nach Lewkowitsch[4]) vorgenommen.

---

[1]) Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 375, S. 222.

[2]) Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 375, S. 220.

[3]) Monatshefte für Chemie 8, 40.

[4]) Lewkowitsch, Analyse der Fette 1905, S. 294 und 300.

Die mit den verschiedenen Verfahren gemachten Erfahrungen werden in der Doktor-Dissertation von W. Boltze-Jena niedergelegt.

Das mit Aether extrahierte Oel enthielt, wie aus dem Vorstehenden ersichtlich, wohl hauptsächlich infolge des geringen Wassergehaltes des Aethers geringe Mengen von Nichtfettstoffen.

Um ein möglichst reines Oel zur Untersuchung verwenden zu können, wurde eine größere Menge von der Firma E. Merck-Darmstadt dargestellt. 30 kg getrockneter, zerkleinerter Goldlacksamen wurden mit Petroleumbenzin (Kp. — 50°) extrahiert. Der Petroläther wurde im Trockenschrank verflüchtigt. Es wurden erhalten:

21,700 kg entfetteter Samen,
7,720 kg fettes Oel.

Der Goldlacksamen enthielt demnach 26,2% fettes Oel. Reeb[1]) gibt den Oelgehalt auf ungefähr 35% an.

Das von E. Merck extrahierte Oel roch eigenartig und hatte einen milden Geschmack. Es erschien bei auffallendem Lichte rot, bei durchscheinendem Lichte grün und besaß einen geringen Gehalt an Chlorophyll. Dies wurde im Spektralapparat durch das charakteristische Spektrum nachgewiesen.

Um das Oel zu reinigen und besonders den noch anhaftenden Petroläther und etwa vorhandenes ätherisches Oel zu entfernen, wurde es in Portionen von je 500 g der Wasserdampfdestillation unterworfen. Die Emulsion, welche dabei entstanden war, schied sich bei längerem Stehen an einem warmen Orte ab. Die wässerige Flüssigkeit enthielt in diesem Fall keine Spur von Bitterstoff. Das Oel wurde durch ein trockenes Filter gegeben.

Aetherisches Oel.

Aus der wässerigen Flüssigkeit, die durch die Wasserdampfdestillation gewonnen war, konnten von 7,720 kg angewandten fetten Oeles 2,15 g ätherisches Oel erhalten werden. Der Prozentgehalt des fetten Oeles an ätherischem würde sich zu 0,027%, der des Samens zu 0,0073% berechnen.

Das ätherische Oel war fast farblos, stark lichtbrechend, von süßlichem Geschmack und neutraler Reaktion. Der Geruch erinnerte an Wasserfenchel.

---

[1]) Arch. f. exp. Patholog. u. Pharm. 41, 305 (1898).

Der Siedepunkt lag zwischen 120—125°
bei 15 mm Druck.
Refraktion n_D bei 20° = 1,6920.
Spezifisches Gewicht bei 15° = 0,9034.
Spezifisches Drehungsvermögen — 12,73°.
Jodzahl nach von Hübl 179,40.

Kaliumpermanganat und Brom wurden sofort entfärbt.

Die Verbrennung ergab folgende Werte: Kohlenstoffgehalt 85,68%, Wasserstoffgehalt 11,56%. Der Rest ist Sauerstoff.

Die alkoholische Lösung des ätherischen Oeles gab folgende Farbreaktionen:

Hirschsohn: (10 Tropfen des Trichloressig-Salzsäuregemisches angewandt), nach 5 Minuten rosa, nach 20 Minuten rotviolett.

Liebermann-Burchard: (Der Lösung einer geringen Menge von ätherischem Oel in Chloroform wurde tropfenweise Essigsäureanhydrid und konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt), rosarot, schwach blau, violett, braunrot, schmutzig braun.

Udranski: (Wenige Tropfen ätherischen Oeles auf dem Uhrglase mit Furfurollösung und konzentrierter Schwefelsäure versetzt), sofort lebhafte Rotfärbung, die bald in Violettblau überging.

Fettes Oel.

Das rohe bezw. das durch Wasserdampfdestillation gereinigte und vom ätherischen Oel befreite fette Cheiranthusöl zeigte folgende Konstanten:

Spezifisches Gewicht des gereinigten fetten Oeles bei 15° = 0,9240.
Brechungsindex bei 40° = 1,4690.

Säurezahl des Rohöles	11,40
Säurezahl des gereinigten Oeles . .	11,50
Verseifungszahl	180,30
Esterzahl	168,80
Jodzahl nach von Hübl	124,53
Hehner-Zahl	95,66
Reichert-Meißl-Zahl:	
a) Rohöl	0,99
b) gereinigtes Oel	0,33
Polenske-Zahl:	
a) Rohöl	1,95
b) gereinigtes Oel	1,40

Glyzerin vorhanden.

Ueber die Einwirkung der atmosphärischen Luft und reinen Sauerstoffs auf das fette Oel des Goldlacksamens wurden eingehende Versuche angestellt, die genauer in der Dissertation von W. Boltze-Jena beschrieben sind.

Trennung der Fettsäuren des Goldlacksamenöles.

Die Zerlegung der Fettsäuren in gesättigte und ungesättigte wurde nach der von Farnsteiner[1]) ausgearbeiteten Bleisalz-Benzol-Methode durchgeführt.

Farnsteiner gründet das Prinzip seiner Bleisalz-Benzol-Methode auf die Beobachtung, daß die Bleisalze der flüssigen und festen Fettsäuren bei mäßiger Wärme leicht in Benzol löslich sind, letztere jedoch beim Abkühlen der Lösung so gut wie vollständig wieder ausfallen, während die Salze der flüssigen Säuren in Lösung bleiben. Farnsteiner bezeichnete die ungesättigten Säuren einfach als flüssige und die gesättigten als feste, weil er glaubte, daß es sich praktisch in den natürlichen Fetten fast immer bei den festen Säuren um gesättigte, wie Palmitin, Stearinsäure etc. handele. Dies ist jedoch nach den Untersuchungen von Vongerichten und Koehler[2]) und anderen nicht der Fall. Farnsteiner beschreibt bei der Ausführung seiner Versuche nur Fettsäuregemische, die als feste Säuren, gesättigte enthalten.

Zirka 20 g Oel wurden mit alkoholischer Kalilauge verseift, nach Zugabe weniger Tropfen Phenolphthaleinlösung mit Essigsäure neutralisiert, der Alkohol verdampft und die Seife in zwei Liter heißen Wassers gelöst. Hierzu wurden unter Umrühren 600 g heiße Bleiacetatlösung (20 : 600) gefügt und der Kolben unter öfterem Bewegen in kaltes Wasser gestellt, wodurch sich die Bleisalze in kompakter Form abschieden. Nach weiterer vorschriftsmäßiger Behandlung der Bleisalz-Abscheidungen wurden dieselben mit 1000 ccm Benzol am Rückflußkühler gekocht, wobei allerdings keine vollständige Lösung zu erzielen war. Dann blieb das Gemisch erst 15 Minuten bei gewöhnlicher Temperatur und sodann zwei Stunden unter Abkühlung bei + 8 bis 12° stehen. Die in Lösung gebliebenen Bleisalze der flüssigen Fettsäuren wurden von den abgeschiedenen durch Filtration getrennt. Das ungelöst Gebliebene und die in der Kälte wieder ausgeschiedenen Bleisalze läßt Farnsteiner zusammen durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure zersetzen. Da die Bleisalze der festen Säuren in heißem Benzol

---

[1]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1898, S. 390.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 42, II., 1638.

löslich sein sollen, wurde nochmals mit Benzol am Rückflußkühler gekocht, vom Rückstand abgegossen und nun jede der beiden erhaltenen Bleisalzlösungen mit 20%iger Salzsäure zersetzt. Die Salzsäure färbte sich hierbei grün, und es konnte aus ihr der Chlorophyllfarbstoff mit Aether leicht ausgezogen werden. Nach Vertreibung des Benzols im Wasserstoffstrom wurden von den gewonnenen Säuren — es wurden 1,21 g feste und 16 g flüssige Fettsäuren erhalten — die Jodzahlen nach von Hübl bestimmt.

a) Feste Fettsäuren. Jodzahl bei vierstündiger Einwirkung 62,55.

b) Flüssige Fettsäuren. Jodzahl nach vierstündiger Einwirkung 130,41.

Wie die weitere Untersuchung ergab, bestand die nach Farnsteiner erhaltene feste Fettsäure im wesentlichen aus der ungesättigten Cheiranthussäure.

Der bräunlichgelbe bei der Extraktion mit heißem Benzol gebliebene Rückstand löste sich in Schwefelkohlenstoff und Chloroform und gab mit absolutem Alkohol umkrystallisiert deutlich die bekannten Phytosterin-Reaktionen.

Die Trennung der Fettsäuren nach der Bleisalz-Aether-Methode von Varrentrapp führte nicht zum Ziele.

Destillation der Fettsäuren.

Zur Destillation der Fettsäuren des Goldlacksamenöles wurde das fette Oel verseift, die Seifenlösung durch Ausschütteln mit Aether vom Phytosterin befreit und die durch Chlorophyll noch grün gefärbten, eine Stunde bei 105° im Wasserstoffstrom getrockneten Säuren direkt zur Destillation benutzt. Der Brechungsindex des Säuregemisches betrug bei 40° $n_D = 1{,}4605$, nach Entfernung des Phytosterins = 1,4598.

Die Jodzahl der vom Phytosterin befreiten Fettsäuren nach von Hübl betrug nach 18 stündiger Einwirkung 131,84.

Die Destillationen wurden mit Hilfe der Sprengel'schen Quecksilberpumpe ausgeführt. Um das lästige Ueberspritzen des Quecksilbers in das vorgelegte Chlorcalciumrohr zu vermeiden und eine ununterbrochene Benutzung der Pumpe zu ermöglichen, wurde an dem Schenkel, der zur Wasserstrahlpumpe führt, über der ersten eine zweite Kugel angebracht, in der das weiterführende Rohr in einer Krümmung endete. Die Mündung des Rohres in der Kugel zeigte nach oben.

Nachdem durch Vorproben festgestellt war, daß die Destillation Aussicht auf Erfolg bot, wurden die Fettsäuren sorgfältigst aus-

fraktioniert. Die Versuche werden ausführlich in der Dissertation von W. Boltze-Jena beschrieben.

An dieser Stelle sei nur die Fettsäure näher angeführt, die nach der Destillation zu einer festen weißen Masse erstarrte. Sie wurde durch Umkrystallisation der zwischen 240—245° bei 12 mm Druck siedenden Fraktion, deren Verseifungszahl 177,07, deren Jodzahl 78,11 betrug, erhalten.

Es wurden weiße, seidenglänzende, nadelförmige Krystalle gewonnen, die bei 30° schmolzen. Der Brechungsindex n_D betrug bei 40° = 1,4536.

Die Jodzahl der im Vakuum über Schwefelsäure getrockneten, reinen Fettsäure betrug 71,16.

Der polarisierte Lichtstrahl wurde durch eine alkoholische Lösung der Säure nicht abgelenkt.

Verbrennung der Säure.

0,1756 g Substanz gaben 0,4902 g CO_2 und 0,1444 g H_2O.

Berechnet für $C_{18}H_{34}O_2$:	Gefunden:
C = 76,53	76,50%
H = 12,13	11,58%

Verhalten gegen salpetrige Säure.

Die mit verdünnter Salpetersäure und Natriumnitrit bei gelinder Wärme behandelte Fettsäure erstarrte schnell zu einer gelblich-weißen Masse, die mit Wasser mehrere Male umgeschmolzen, aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, den Schmelzpunkt 51—52° hatte.

Die Refraktion n_D betrug bei 70° = 1,4520.

Verbrennung.

0,0636 g Substanz gaben 0,1763 g CO_2 und 0,0688 g H_2O

Berechnet für $C_{18}H_{34}O_2$:	Gefunden:
C = 76,53	75,60%
H = 12,13	12,10%

Verhalten gegen Oxydationsmittel.

Um das Verhalten der Säure gegen Oxydationsmittel festzustellen, wurde nach der Vorschrift von Saytzeff[1]) gearbeitet.

2 g Säure wurden mit 20 g Wasser erwärmt und 0,7 g KOH, in wenig Wasser gelöst, hinzugefügt. Die durch Eis auf 0° gekühlte Seifenlösung wurde unter beständigem Umrühren mit kleinen Mengen einer Kaliumpermanganatlösung (25 g auf 600 g H_2O) versetzt. Die Flüssigkeit färbte sich anfangs durch Reduktion zu Manganat

[1]) Journ. pr. Chemie 33.

grün; gegen Ende der Reaktion bildete sich ein Niederschlag von Mangansuperoxydhydrat. Nachdem die Flüssigkeit einige Zeit bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde sie eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt, die Seifenlösung rasch auf einem Büchnerschen Trichter vom Braunstein abgesaugt und durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure zersetzt. Die erhaltene feste weiße Säure wurde mit heißem Wasser ausgewaschen und sechsmal aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzpunkt 118°.

Refraktion n_D bei 60° = 1,4570.

Nach einstündigem Erhitzen im Wasserstoffstrom auf 105° wurde das Oxydationsprodukt der festen Fettsäure verbrannt.

0,1788 g Substanz gaben 0,4462 g CO_2 und 0,1834 g H_2O.

Berechnet für Dioxystearinsäure $C_{18}H_{34}(OH)_2O_2$:	Gefunden:
C = 68,33	68,06%
H = 11,47	11,47%

Hierdurch ist der Beweis erbracht, daß die feste ungesättigte Säure im Goldlacksamenöl eine isomere Oelsäure ist.

Da in der Literatur noch keine Säure angegeben ist, die mit dieser aus dem Cheiranthusöl dargestellten ungesättigten Säure übereinstimmt, so wurde sie Cheiranthussäure genannt.

Trennung der ungesättigten Fettsäuren durch Ueberführung in ihre Bromide.

Nach mehreren Vorversuchen wurde folgende Arbeitsweise eingeschlagen:

27,16 g vom Phytosterin befreite Fettsäure wurde in 240 g Eisessig und 40 g Aether gelöst und das Gemisch bis auf + 5° abgekühlt. Hierzu wurde tropfenweise unter steter Kühlung eine Brom-Eisessig-Mischung (10 ccm Brom + 20 ccm Eisessig) fließen gelassen, bis die braune Farbe nicht mehr verschwand. Es waren bis zu diesem Punkte 26 ccm nötig, welche Menge ca. 8,66 ccm Brom entsprach. Nach sechsstündigem Stehen wurde der Niederschlag abgesaugt, mit 100 ccm Aether und soviel Alkohol nachgespült, bis die saure Reaktion verschwunden war und bei 100° getrocknet. Die Ausbeute betrug 3,4 g Hexabromid, woraus sich für das Goldlacksamenöl ein Gehalt von 3,5% Linolensäure berechnet. Um die einheitliche Zusammensetzung dieses Hexabromids, welches den Schmelzpunkt 180° zeigte, zu prüfen, wurde dasselbe in heißem Benzol gelöst. Das nach dem Erkalten sofort ausgefallene und getrocknete Hexabromid schmolz bei 179—180° zu einer gelblichen Flüssigkeit.

Brombestimmung.

0,1810 g Substanz gaben 0,2684 g AgBr.

Berechnet für Hexabromlinolensäure:	Gefunden:
Br = 63,28	63,104%

Nach dem Verdampfen des Benzols hatte der Rückstand einen Schmelzpunkt von 181—182°. Das Geschmolzene war farblos.

Brombestimmung.

0,2278 g Substanz gaben 0,3404 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{30}O_2Br_6$:	Gefunden:
Br = 63,28	63,59%

Der Rückstand wurde wieder in zwei Fraktionen durch Lösung in heißem Benzol geteilt. Die erste hatte den Schmelzpunkt 181°. Das Geschmolzene war farblos.

Brombestimmung.

0,2370 g Substanz gaben 0,3514 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{30}O_2Br_6$:	Gefunden:
Br = 63,28	63,1%

Bei der zweiten lag der Schmelzpunkt bei 180°. Die Schmelze war gelblich gefärbt.

Brombestimmung.

0,1440 g Substanz gaben 0,2102 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{30}O_2Br_6$:	Gefunden:
Br = 63,28	62,26%

Diese gefundenen Werte lassen keinen Zweifel darüber aufkommen, daß der bei der Bromierung der Fettsäuren entstandene Niederschlag nur aus Hexabrom-Linolensäure bestand.

Reduktion der Hexabrom-Linolensäure nach Bedford[1]).

5 g fein zerriebenes Hexabromid, 10 g geraspeltes Zink, 60 ccm 95% iger Alkohol und drei Tropfen Platinchloridlösung[2]) wurden im Wasserbade vier Stunden am Rückflußkühler bis zur vollständigen Auflösung gekocht. Die klare Lösung wurde dann vom Zink abfiltriert und das letztere mit Alkohol ausgewaschen. Nach Abdestillieren der Hälfte des Alkohols wurde die Flüssigkeit in Wasser gegossen und das ausgeschiedene Produkt zur Zersetzung des Zinksalzes mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt. Die erkaltete

---

1) Fred Bedford, Halle, Dissertation 1906.

2) Der Zusatz von Platinchlorid, den Bedford nicht vorschreibt, bewährte sich sehr gut und dürfte auch weiter zu empfehlen sein.

Mischung wurde mit Aether extrahiert und nach Verjagung des Aethers, wobei ein deutlicher Geruch nach Lebertran auftrat, mit alkoholischer Kalilauge verseift. Die Kaliseife wurde mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt, die freie Säure mit Aether aufgenommen und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdunsten des Aethers hinterblieben 1,28 g schwach gelb gefärbtes Oel (theoretische Ausbeute 1,75 g), welches den charakteristischen Geruch des Lebertrans besaß, im Gegensatz zu Bedford's Angaben, der diesen Geruch nicht konstatieren konnte, aber im Einklang zu Hazura's[1]) Beobachtungen. Ueber Nacht im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet, wurde das Jodaufnahmevermögen der aus dem Hexabromid reduzierten Säure nach von Hübl bestimmt.

0,1398 g Säure addierten nach 18 stündiger Einwirkungsdauer 0,3472 g Jod.

Jodzahl 248,37.

Berechnet für Linolensäure $C_{18}H_{30}O_2$: 273,8.

Diese Differenz läßt sich ungezwungen durch geringe Oxydation der Säure bei den verschiedenen Manipulationen erklären. Bedford fand bei seinen Untersuchungen über Leinöl auch nur die Jodzahl 248,1.

Ein flüssiges Hexabromid der Linolensäure wurde nicht beobachtet.

Trennung der Bromfettsäuren, die bei der Bromierung in Lösung geblieben waren.

Bei der Aufarbeitung und Trennung der bromierten Fettsäuren bietet die Entfernung des Bromüberschusses gewisse Schwierigkeiten. Sie wurde leicht in folgender Weise erreicht:

Die bromierten Fettsäuren wurden in einen Scheidetrichter von 5 l Inhalt gegossen, viel destilliertes Wasser hinzugegeben, mehrmals kräftig durchgeschüttelt und über Nacht offen stehen gelassen. Das hellbraune Oelgemisch war stark mit weißen Abscheidungen durchsetzt, welche sich nach mehrtägigem Stehen bedeutend vermehrten. Die überstehende Flüssigkeit war farblos geworden. Das mit Krystallen durchsetzte hellgelbe Bromidgemisch wurde mit Wasser gekocht. Nachdem das Bromgemisch im Scheidetrichter von dem Wasser getrennt war, wurde es gelinde erwärmt und durch ein trockenes Filter filtriert. Der Bromgehalt betrug 42,03%. Zur weiteren Trennung blieb es mehrere Tage stehen.

[1]) Monatshefte für Chemie 8, 267.

wobei sich Krystalle abschieden. Die hellgelbe Flüssigkeit wurde mit gekühltem Petroläther (Kp. 40—60°) aufgenommen, abfiltriert, der Petroläther verdampft und diese Operation so oft wiederholt, bis das Bromidgemisch in der Kälte nichts Festes mehr abschied. Der auf dem Filter befindliche Rückstand wurde mit wenig gekühltem Petroläther ausgewaschen, in etwa einem Liter siedenden Petroläthers (Kp. 40—60°) gelöst und diese Lösung 24 Stunden in den Eisschrank gestellt. Es hatten sich glänzende, weiße Krystallblättchen abgeschieden, die, abfiltriert und getrocknet, bei 112° zu einer farblosen Masse schmolzen. Nach wiederholtem Umkrystallisieren blieb der Schmelzpunkt bei 113—114° konstant. A. Rollet[1]) gibt als Schmelzpunkt 114—115° an.

Brombestimmung.

0,2022 g Substanz gaben 0,2556 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{32}O_2Br_4$:	Gefunden:
Br = 53,33	53,75%

Auffällig war die geringe Ausbeute der in der Kälte wieder ausgefallenen Menge im Verhältnis zu der in Lösung genommenen. Auch nach Verdampfen von drei Viertel des Petroläthers, schied sich nichts Festes mehr aus. Nach vollständigem Verdunsten des Petroläthers blieb eine gelbliche durchsichtige Masse zurück, welche mit Methylalkohol aufgenommen, sehr bald schöne, seidenglänzende Schuppen abschied, die bei 54—55° schmolzen.

Brombestimmung.

0,2952 g Substanz gaben 0,3602 g AgBr.

Berechnet für $C_{18}H_{32}O_2Br_4$:	Gefunden:
Br = 53,33	51,93%

Aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, blieb der Schmelzpunkt der sternförmig angeordneten glitzernden Krystalle bei 57—58° konstant.

Farnsteiner[2]) stellte nach seiner Beobachtung über die Einwirkung eines Bromüberschusses auf die Abscheidungen des Linolsäuretetrabromids es für erwiesen hin, daß bei Einwirkung eines erheblichen Ueberschusses von Brom in der Wärme das Tetrabromid zu einem großen Teil in eine in kaltem Petroläther lösliche Substanz übergeführt wird, die bei langsamem Verdunsten des Petroläthers schöne sternförmig angeordnete lange Nadeln hinterläßt. Leider gibt er deren Schmelzpunkt nicht an. Zweifellos

[1]) A. Rollet, Zeitschr. f. physiol. Chem. 62, 410—421.

[2]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1899, S. 19.

ist dieses Tetrabromid mit dem hier beschriebenen vom Schmelzpunkt 57—58° identisch.

Hehner und Mitchell[1]) führen die Bromierung der Fettsäuren stets unter + 5° aus. In der Tat ist auch die Einhaltung niederer Temperaturen für die Erreichung reiner Bromprodukte von außerordentlicher Wichtigkeit. Weiter scheint das quantitative Verhältnis der einzelnen Fettsäuren zueinander von großem Einfluß bei der Trennung der Linolsäure von den anderen Säuren zu sein.

Farnsteiner[2]) fand, daß bei einem Gemisch von Oelsäuredibromid und Linolsäuretetrabromid sich bis zu 5% Linolsäure dem Nachweis entziehen kann. Die Grenze ist sicher damit noch nicht erreicht.

Reduktion des Bromidgemisches[3]), aus dem sich durch Ausfrierenlassen und Aufnahme mit gekühltem Petroläther kein festes Tetrabromid mehr abscheiden ließ.

Die Reduktion der gebromten Fettsäuren mit 42,03% Bromgehalt wurde nach zwei Methoden durchgeführt:

a) Reduktion mittels Zink und Alkohol.

b) Reduktion mittels Natriumamalgam und darauffolgendem Erhitzen mit Zinkstaub und Eisessig.

a) 10 g der übrig gebliebenen Bromprodukte wurden mit 22 g geraspeltem Zink, 120 g Alkohol und ein paar Tropfen Platinchloridlösung zwei Stunden am Rückflußkühler gekocht und die Flüssigkeit so weiter behandelt, wie oben bei der Reduktion des Hexabromids angegeben. Das erhaltene Säuregemisch hatte einen angenehmen, aromatischen Geruch. Die daraus mittels Barythydrat hergestellten Salze wurden auf einem Tonteller getrocknet, die trockene, zerriebene Masse im Mörser mit Petroläther (Kp. 40—60°) angeschlämmt und das Gemisch unter Umschwenken zum Sieden erhitzt. In einem hohen Zylinderglas wurde es zum Absetzen beiseite gestellt, vorsichtig durch ein dichtes Tuch gegossen und das Filtrat und der Rückstand vom Petroläther befreit. Ersteres bildete eine gallertartige durchsichtige Masse, die getrocknet sich zu einem fast weißen Pulver zerreiben ließ. Der Rückstand war eine weiße, bröcklige Masse. Nach Zersetzung der beiden Salze mit verdünnter

---

[1]) Analyst 1895, S. 148.

[2]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1899, S. 17.

[3]) Chem. Centralbl. 1899, I., S. 381 und Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1903, S. 165.

Salzsäure wurden die freien Säuren mit Aether extrahiert, die Lösungen mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beide Säuren dunkelten bei der Berührung mit Luft sofort etwas nach und schieden beim Erkalten geringe Mengen fester Säure ab.

Die Jodzahl der aus dem Rückstand gewonnenen hellbraunen Säure war nach 18 stündigem Stehen 117,37.

Refraktion n_D bei 40° = 1,4610.

Die Jodzahl der aus dem Filtrat gewonnenen schwach gelblichen Säure war unter denselben Bedingungen wie vorher 108,80.

Refraktion n_D bei 40° = 1,4585.

Diese Resultate zeigen, daß durch einmaliges Auskochen mit Petroläther zu wenig linolsaures Baryum gelöst wird. Bei dem nächsten Versuch mit Natriumamalgam usw. wurde das Barytsalz deshalb wiederholt mit Petroläther ausgekocht.

b) 20 g des Bromidgemisches wurden in 200 g Aether und 150 g Eisessig gelöst und zu dieser Mischung 200 g (4%) frisch bereitetes Natriumamalgam in kleinen Portionen gegeben. Die hellbraune Farbe war bald verschwunden. Nach Entfernung des Quecksilbers durch Filtration und Abdestillieren des Aethers wurde die Lösung mit 10 g Zinkstaub zwei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Von dem Ungelösten wurde abfiltriert, das Filtrat in heißes Wasser gegeben und mittels Barythydrat das Baryumsalz dargestellt. Dieses wurde wiederholt mit Petroläther ausgekocht und das Filtrat und der Rückstand, wie vorher beschrieben, behandelt. Zwar dunkelten die Säuren bei Luftzutritt auch etwas nach, doch viel weniger, wie bei dem vorigen Verfahren. Die Reduktion mittels Natriumamalgams ist sehr empfehlenswert. Die aus dem Rückstand gewonnene Säure bildete eine gelbliche, fast ganz feste Masse. Ihre Jodzahl nach v. Hübl war nach 18 Stunden 92,45.

Refraktion n_D bei 40° = 1,4590.

Die aus dem Filtrat erhaltene fast farblose und mit wenig festen weißen Partikelchen durchsetzte Säure besaß nach 18 Stunden die Jodzahl 135,50.

Refraktion n_D bei 40° = 1,4640.

Die Trennung des Bromgemisches in Cheiranthus- und Linolsäure war also ziemlich gut gelungen.

A. Rollet[1]) schlägt vor, die Fettsäuren vor der Bromierung zu destillieren.

---

[1]) Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiolog. Chemie 62, S. 426 (1909).

Unverseifbare Anteile des Goldlacksamenöles.

Je 100 g Oel wurden nach der Vorschrift von Bömer[1]) mit der doppelten Volummenge alkoholischer Kalilauge (200 g KOH auf 1 l 70%igen Alkohol) auf dem Wasserbad am Rückflußkühler unter häufigem Umschütteln verseift und mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten desselben blieb eine durchsichtige, dickflüssige, rotbraune Masse zurück, die mit büschelförmig angeordneten Krystallen stark durchsetzt war, den typischen aromatischen Geruch des Unverseifbaren zeigte und die bekannten Phytosterinreaktionen gab. Die Ausbeute betrug 1,9 g. Zur Abscheidung des Phytosterins wurde die Masse in den Eisschrank gestellt, mit gekühltem Petroläther (Kp. 40—60°) durchgeknetet, schnell vom Ausgeschiedenen abfiltriert und der Petroläther verjagt. Diese Operation wurde so oft wiederholt, bis sich aus dem rotbraunen, durchsichtigen, aromatischen unverseifbaren Anteil nichts Festes mehr abscheiden ließ. Die erhaltene gelblich weiße, krystallinische Masse wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert. Aus 1,9 g unverseifbarem Anteil wurden ca. 0,5 g Phytosterin in farblosen, sternförmig geordneten Tafeln erhalten. Schmelzpunkt 136°. Spezifische Drehung — 31,78°. Jodzahl nach v. Hübl 77,14.

Wasserbestimmung.

0,7114 g lufttrockene Substanz verloren bei 105° 0,0344 g H_2O.

$C_{27}H_{44}O + H_2O$, berechnet 1 Mol. H_2O 4,46% H_2O.

$C_{27}H_{46}O + H_2O$, berechnet 1 Mol. H_2O 4,45% H_2O.

gefunden 1 Mol. H_2O 4,83% H_2O.

Verbrennung:

0,1042 g Substanz gaben 0,3102 g CO_2 und 0,1148 g H_2O.

Berechnet für $C_{27}H_{44}O + H_2O$:	Gefunden:
C = 80,53	—
H = 11,52	—
Berechnet für $C_{27}H_{46}O + H_2O$:	**Gefunden:**
C = 80,13	81,90%
H = 11,96	12,34%

Reaktionen des Phytosterins aus Goldlacksamenöl.

Salkowski-Hesse: Das Chloroform färbte sich erst bräunlich, nach ca. 6 Stunden bordeauxrot, später farblos. Die Schwefelsäure zeigte stark grünliche Fluoreszenz.

Hirschsohn: Nach ca. 5 Minuten rosa, nach 30 Minuten violett, nach ca. 2 Stunden rötlichbraun, nach 24 Stunden schmutzig braun.

---

[1]) Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel I., 1898, S. 38.

Liebermann-Burchard: Vorübergehend rosarot, dann violett, blau, dunkelblau und schließlich dunkelgrün fluoreszierend.

Tschugaeff: Nach einigen Minuten eosinrote Farbe mit grüner Fluoreszenz.

Udranski: Die Krystalle färbten sich sofort lebhaft rot, dann violett, blau. Später nahm die Flüssigkeit eine grüngraue Mischfarbe an.

Um auf zwei verschiedene ungesättigte Phytosterine zu prüfen, wurden ca. 1,4 g Phytosterin in das Acetat übergeführt.

Das Phytosterinacetat bildete schöne weiße, seidenglänzende Krystalle, die bei 128—129° schmolzen.

Das Phytosterinacetat wurde in Eisessig bromiert. Es schied sich eine ganz geringe Menge eines krystallinischen Stoffes ab, der leider nicht genauer charakterisiert werden konnte, jedoch als Phytosterintetrabromid angesprochen werden kann.

Die von dem Phytosterintetrabromid abfiltrierte Lösung wurde im Wasserbade eingeengt und schied reichliche Mengen Phytosterindibromid ab, das mit Zinkstaub und Eisessig reduziert wurde. Das durch Reduktion gewonnene, mehrfach umkrystallisierte Phytosterinacetat besaß den Schmelzpunkt 127°. Die spezifische Drehung betrug — 20,6°.

Verbrennung.

0,1394 g Substanz gaben 0,4110 g CO_2 und 0,1398 g H_2O.

Berechnet für $C_{29}H_{48}O_2$:	Gefunden:
C = 81,24	80,41%
H = 11,29	11,22%

Das Phytosterinacetat wurde verseift und gab nach der Umkrystallisation aus Alkohol prächtige, weiße Phytosterinkrystalle, die bei 137° schmolzen.

Das daraus hergestellte Benzoat schmolz bei 142°, das Propionat bei 108°. Beide zeigten die Phytosterinreaktionen nach Liebermann-Burchard, Hirschsohn und Udranski.

Flüssiger Anteil.

Der flüssige Anteil des Unverseifbaren wurde der fraktionierten Destillation bei 10 mm Druck unterworfen und dieselbe bei 210° unterbrochen, weil Zersetzungsprodukte auftraten.

Fraktion I, bis 160°. Das Destillat war hellgelb, dünnflüssig, blieb klar und hatte den nämlichen Geruch des ätherischen Oeles. Auch schmeckte die Flüssigkeit deutlich süß, hinterher etwas brennend. Jodzahl nach 18 Stunden 193,89. Refraktion n_D bei 40° = 1,4910.

Reaktion nach Liebermann-Burchard: Gelb, gelbgrün, blaugrün, dunkelgrün, bräunlich, schwach fluoreszierend.

Fraktion II, 160—205°, bildete eine fast farblose, klare, dicke, geruchlose Flüssigkeit, aus der sich eine geringe Menge fester weißer Substanz abschied. Jodzahl nach 18 Stunden 89,36. Refraktion n_D bei 40° = 1,4734.

Reaktion nach Liebermann-Burchard: Grau, blaugrün, dunkelgrün, stark fluoreszierend.

Fraktion III, 205—210°, stellt eine hellbraune, durchsichtige, zähe Masse dar. Jodzahl nach 18 Stunden 119,58. Refraktion n_D bei 40° = 1,4900.

Reaktion nach Liebermann-Burchard: Rosarot, sehr schnell blaugrün und dann intensiv dunkelgrün.

Als Kolbenrückstand blieb eine braune, grün fluoreszierende Harzmasse, die dem Phytosterin ähnliche Reaktionen zeigte. Jodzahl nach 18 Stunden 112,11. Refraktion n_D bei 40° = 1,5105.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Straßburg.

Beiträge zur chemischen Kenntnis der Gummi- und Schleimarten.

Von Wolfgang Schirmer.

(Auszug aus einer Inaugural-Dissertation, Straßburg 1911.)

(Eingegangen den 22. III. 1912.)

Vorliegende Arbeit bildet die Fortsetzung einer von Meininger im pharmazeutischen Institut der Universität Straßburg begonnenen Arbeit. Es wurden noch einige weitere Gummiarten untersucht. Da dieselben aber keine wesentlichen neuen Ergebnisse lieferten, wurden noch einige Pflanzenschleime in den Bereich der Untersuchungen gezogen, deren Zusammensetzung, wie die hydrolytische Spaltung zeigt, von der der Gummiarten abweicht.

I. Gummi von Anogeissus latifolius Wall.

Pharmakognosie.

Anogeissus latifolius ist ein großer Baum aus der Familie der Combretaceen. Heimisch ist er in Indien. Verwendung finden sowohl die Blätter als auch das Holz des Baumes, ganz besonders

aber das Gummi. Es wird gewöhnlich im Monat April gesammelt. Die Hauptmenge wird in der Zeugdruckerei verwendet, doch dienen auch größere Mengen als Klebemittel, wenn schon die Ansichten über seine Brauchbarkeit als solches geteilt sind. Bei den Santalen dient es auch als Heilmittel gegen Cholera.

Das mir vorliegende Gummi stammte aus der Sammlung des Pharmazeutischen Instituts. Die Droge bestand aus geringelten oder abgerundeten, geruchlosen Stücken, manche von weißlicher Farbe, die meisten aber mehr oder weniger gelb gefärbt. Zum Teil schloß das Gummi noch Bruchstücke von Rinde und anderen Pflanzenteilen ein. Der Bruch war glasartig glänzend, der Geschmack fade, schleimig.

Feuchtigkeit. Der Feuchtigkeitsgehalt wurde nacheinander erst im Vakuum über Schwefelsäure und dann im Trockenschrank bei 100° ermittelt.

1. 0,9037 g Gummi verloren im Vakuum 0,1027 g = 11,36%
im Trockenschrank 0,0408 g = 4,57%
2. 1,0083 g Gummi verloren im Vakuum 0,1183 g = 11,70%
im Trockenschrank 0,0413 g = 4,09%
3. 0,9534 g Gummi verloren im Vakuum 0,1095 g = 11,48%
im Trockenschrank 0,0401 g = 4,20%

Die Gesamtfeuchtigkeit betrug demnach im Mittel 15,82%.

Löslichkeit. Das Gummi löst sich nur unvollständig in Wasser auf. Um den unlöslichen Anteil desselben zu bestimmen, digerierte ich 1 g Gummi mit 25 ccm Wasser 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur und brachte den unlöslichen Anteil zur Wägung. Da ich aber kein vollkommen klares Filtrat erzielen konnte, ist der Wert für den unlöslichen Anteil nicht genau festzustellen gewesen. Er beträgt ungefähr 7,5%. Die Löslichkeit des Gummis in Essigsäure und Alkohol hängt von der Konzentration der Lösungsmittel ab. Durch Digestion mit der 20 fachen Menge des Lösungsmittels erhielt ich folgende Werte:

Lösungsmittel	Angewendete Substanz in Gramm	Gelöst	
		in Gramm	in Prozenten
Essigsäure 30% . . .	0,6886	0,6142	89,23
Essigsäure 60% . . .	0,6800	0,5703	83,87
Eisessig	0,7185	0,0071	0,99
Alkohol 30%	0,6884	0,5445	79,10
Alkohol 60%	0,7477	0,1489	19,91
Alkohol 96%	0,9328	0,0072	0,77

Dagegen war das Gummi in Chloralhydratlösung vollständig löslich. Bei den Versuchen, die mit Chloralhydratlösungen verschiedener Konzentration angestellt wurden, ergab sich die auffallende Tatsache, daß eine 60%ige Lösung das Gummi schneller löst als eine 80%ige. Von einer 30%igen Lösung wurde das Gummi nur langsam und unter Hinterlassung eines geringen Rückstandes gelöst.

Schleim.

Der Schleim des Gummis ist braun gefärbt und trübe und reagiert auf Lackmus schwach sauer. Eisenchloridlösung ruft eine Dunkelfärbung hervor, welche wohl auf einen geringen Gehalt an Gerbstoff zurückzuführen ist. Durch Bleiessig wird der Schleim verdickt und mischt sich damit bei stärkerem Zusatz unter geringer Trübung. Natronlauge ruft eine schwache Rosafärbung hervor, welche aber beim Erwärmen wieder verschwindet. Fehling'sche Lösung wird schwach reduziert. Phenylhydrazin reagiert nicht. Die Rosenthaler'sche Reaktion[1]) mit Vanillinsalzsäure und die Reaktion mit Millon's Reagens traten schwach ein. Dagegen fielen die Biuret- und die Salpetersäurereaktion auf Eiweiß negativ aus.

Da ich keine klare Lösung des Gummis erhalten konnte, war es mir auch nicht möglich, die spezifische Drehung des Gummis zu bestimmen. Ich begnügte mich daher mit der Feststellung, daß der polarisierte Lichtstrahl durch die Lösung nach rechts abgelenkt wurde.

Asche.

1. 0,6731 g Gummi gaben 0,0205 g Asche = 3,04%.
2. 0,5358 g Gummi gaben 0,0162 g Asche = 3,02%.
3. 0,5923 g Gummi gaben 0,0179 g Asche = 3,025%.

im Mittel 3,03%.

Die qualitative Untersuchung der Asche ergab die Anwesenheit von relativ viel Calcium und Magnesium und Spuren von Kalium und Eisen. Chloride waren in geringer Menge vorhanden.

Die quantitative Bestimmung des Calciums ergab 29,46% auf die Asche oder 0,89% auf das Gummi bezogen, die Bestimmung des Magnesiums ergab 8,43% auf die Asche oder 0,25% auf das Gummi bezogen.

Arabinsäure.

Zur Darstellung der Arabinsäure, d. h. des organischen Anteils des Gummis folgte ich der von Meininger[2]) angegebenen Methode. Zu diesem Zwecke stellte ich mir einen möglichst konzentrierten Schleim her, setzte Alkohol zu, bis die Flüssigkeit an-

---

[1]) Rosenthaler, Apoth.-Ztg. 1907, No. 65.

[2]) Meininger, Dissertation, Straßburg.

fing sich zu trüben. Dann wurde filtriert und auf je 30 ccm Filtrat 1 ccm verdünnte Schwefelsäure gegeben. Nach einiger Zeit schieden sich die gebildeten anorganischen Sulfate aus, es wurde abermals filtriert und im Filtrat das Gummi mit Alkohol gefällt. Das Gummi wurde nun abfiltriert, bis zur neutralen Reaktion mit Alkohol ausgewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Das getrocknete Gummi wurde wieder gelöst, mit 2—3 ccm Salzsäure versetzt und abermals mit Salzsäure gefällt. Dieses abwechselnde Lösen und Fällen wurde solange fortgesetzt, bis in einer nicht angesäuerten Lösung Alkohol keine Fällung mehr hervorrief.

Auf diese Weise erhielt ich die Arabinsäure als ein weißes, geruchloses, leichtes Pulver, welches von saurer Reaktion war. Bei 100° getrocknet, verliert sie ihre Löslichkeit im Wasser und gibt damit nur noch eine Gallerte, die aber auf Zusatz von wenigen Tropfen Alkalilauge leicht wieder in Lösung geht.

Da von diesem Körper bereits eine große Zahl von Analysen vorliegen, unternahm ich nur Stickstoffbestimmungen, und zwar nach dem Dumas'schen Verfahren.

1. 0,2383 g Arabinsäure gaben 1,40 ccm N = 0,676%
   (p = 754 mm, t = 18°).
2. 0,1963 g Arabinsäure gaben 1,15 ccm N = 0,670%
   (p = 750 mm, t = 18,5°).
3. 0,2706 g Arabinsäure gaben 1,55 ccm N = 0,663%
   (p = 750 mm, t = 18°).

Im Mittel 0,67%.

Bei der Stickstoffbestimmung im ungereinigten Gummi gaben

1. 0,2532 g Gummi 2,15 ccm = 0,977% N (p = 746 mm, t = 18°).
2. 0,1603 g Gummi 1,5 ccm = 1,05 % N (p = 744 mm, t = 19°).
3. 0,3241 g Gummi 2,7 ccm = 0,947% N (p = 750 mm, t = 18°).

Im Mittel 0,99%.

Mit der Reinigung des Gummis war demnach eine beträchtliche Verminderung des Stickstoffgehalts verbunden. Der qualitative Nachweis des Stickstoffes gelang mit der von Tschirch[1]) angegebenen Pyrrolprobe, die darin besteht, daß man eine Probe der Substanz mit Kali trocken erhitzt. Das in den Dämpfen enthaltene Pyrrol läßt sich an der Rötung eines mit Salzsäure getränkten Fichtenspans nachweisen. Ferner ließ sich der Stickstoff mit der von Bach[2]) modifizierten Lassaigne'schen Probe unter Anwendung von Kalium nachweisen.

---

[1]) Tschirch, Pharm. Zentralh. 1905, S. 501.

[2]) Bach, Ber. XXXXI, S. 226.

Hydrolyse des Gummis von Anogeissus latifolia.
Vorprüfung auf Pentosen.

Um mich vor der Ausführung der Hydrolyse über die in Betracht kommenden Zuckerarten zu orientieren, unterzog ich das Gummi einigen Vorproben, aus deren Ausfall man auf das Vorhandensein bezw. Fehlen gewisser Zuckerarten schließen kann.

Zur Vorprüfung auf Pentosane und Methylpentosane benutzte ich deren Eigenschaft, bei der Destillation mit 12% iger Salzsäure Furfurol bezw. Methylfurfurol zu liefern. Diese Körper lassen sich im Destillat leicht nachweisen, letzterer nach Widsoe-Tollens[1]) und nach Rosenthaler[2]).

Zur quantitativen Bestimmung der Pentosane und Methylpentosane wandte ich die von Tollens[3]) angegebene Methode an. Zur Ausführung sollen 5 g Substanz mit 100 ccm 12% iger Salzsäure bei 140—150° destilliert werden. Während der Destillation läßt man stets so viel Salzsäure nachfließen als abdestilliert, so daß das Volumen der Flüssigkeit konstant bleibt. Nach 2 Stunden ist die Zersetzung vollendet. Man fügt dann zu dem Destillat die doppelte Menge des zu erwartenden Furfurols an Phloroglucin zu. Nach 12—14 stündigem Stehen filtriert man ab, trocknet und wägt. Die gefundenen Werte lassen sich mit Hilfe einer von Kröber aufgestellten Tabelle in Pentosane umrechnen.

1. 0,9555 g Gummi gaben 0,3199 g Phloroglucid = 30,05% Pentosan.
2. 1,0690 g Gummi gaben 0,3568 g Phloroglucid = 29,96% Pentosan.

Die Trennung von Furfurolphloroglucid und Methylfurfurolphloroglucid erfolgte nach Elleth und Tollens[4]) mit 96%igem Weingeist.

1. 0,2896 g Phloroglucidgemisch hinterließen 0,2531 g Rückstand, also waren 12,61% lösliches Methylfurfurolphloroglucid.
2. 0,3061 g Phloroglucidgemisch hinterließen 0,2665 g Rückstand, also waren 12,94% lösliches Methylfurfurolphloroglucid.

Die Menge des Methylfurfurolphloroglucids betrug also im Mittel 12,77%.

Die für Pentosane oben angegebenen Werte sind demnach noch zu berichtigen.

---

[1]) Widsoe u. Tollens, Ber. XXXIII, S. 146.

[2]) Rosenthaler, Zeitschr. f. anal. Chemie 1908.

[3]) von Lippmann, Chemie der Zuckerarten, S. 100—102.

[4]) Elleth u. Tollens, Ber. XXXVIII, S. 492.

Es ergibt sich:

ad 1. 0,3199 g Phloroglucidgemisch entsprechen 0,2790 g Furfurolphloroglucid = 0,2512 g oder 26,35% Pentosan, und 0,0409 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,0732 g oder 7,66% Methylpentosan.

ad 2. 0,3568 g Phloroglucidgemisch entsprechen 0,3112 g Furfurolphloroglucid = 0,2794 g oder 26,14% Pentosan, und 0,0456 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,0816 g oder 7,63% Methylpentosan.

Der Gehalt an Pentosan betrug demnach im Mittel 26,25%; der Gehalt an Methylpentosan im Mittel 7,64%.

Vorprüfung auf Galaktose.

Zur Vorprüfung auf Galaktose liefernde Gruppen unterwarf ich das Gummi der Oxydation mit verdünnter Salpetersäure (d = 1,15). Durch Erhitzen auf dem Wasserbad erhielt ich dabei reichliche Mengen eines weißen Pulvers, das sich als Schleimsäure identifizieren ließ.

Auch quantitativ wurde das Galaktan nach Tollens[1]) als Schleimsäure bestimmt, und zwar lieferten je 4,000 g Gummi

1. 0,5632 g Schleimsäure = 16,37% Galaktan.
2. 0,5647 g Schleimsäure = 16,41% Galaktan.
3. 0,5692 g Schleimsäure = 16,55% Galaktan.

Im Mittel 16,44%.

Hydrolyse.

Bei der Hydrolyse des Gummis hielt ich mich an die von Hauers[2]) angegebenen Gewichtsverhältnisse. Ich löste 200 g feingepulvertes Gummi in 1500 g Wasser und setzte der Lösung 120 g konzentrierte Schwefelsäure zu. Zur Spaltung wurde dieses Gemisch auf dem Wasserbade 10 Stunden lang erhitzt. Nach dieser Zeit war der dicke Schleim dünnflüssig geworden und schäumte beim Umschütteln nicht mehr auf.

Ich filtrierte von den noch vorhandenen kleinen Rinden- und Holzpartikelchen ab und neutralisierte das Filtrat mit in Wasser aufgeschlämmtem Baryumkarbonat, bis die saure Reaktion verschwunden war. Hierzu war, wie bereits Meininger[3]) beobachtet hatte, ein großer Ueberschuß von Baryumkarbonat nötig. Nach dem Filtrieren wurde die Flüssigkeit im Vakuum eingeengt und, da sie sich als baryumhaltig erwies, mit verdünnter Schwefelsäure möglichst vom Baryum befreit, ohne andererseits Schwefelsäure im Ueberschuß zuzusetzen.

---

[1]) Tollens, Ann. 232, 186; Ber. XIX, S. 3115.

[2]) Hauers, Dissertation, Göttingen 1902.

[3]) Meininger, Arch. d. Pharm. 248, S. 180.

Ich erhielt so eine sirupöse Flüssigkeit von rotgelber Farbe und stark saurer Reaktion. Sie lenkte den polarisierten Lichtstrahl nach rechts ab. Den Sirup behandelte ich jetzt mit 96% igem Alkohol, um ihn von den Nebenprodukten der Hydrolyse zu befreien. Es fielen dabei Produkte aus, die bei der Wiederaufnahme mit Wasser blaues Lackmuspapier stark röteten. Ihre Menge war jedoch zu gering, um eine eingehende Untersuchung zu ermöglichen.

Die filtrierte alkoholische Flüssigkeit wurde im Vakuum zur Sirupkonsistenz eingedampft. Da der Sirup auch nach mehrmaliger Reinigung mit starkem Alkohol keinerlei Neigung zur Krystallisation zeigte, griff ich zu der von Ruff[1]) angegebenen Methode zur Isolierung von Arabinose. Durch einen Vorversuch stellte ich fest, daß der Sirup ca. 26% Pentosen enthielt. Ich löste also 20 g Sirup in 100 g 75% igem Weingeist, versetzte die Lösung mit 10 g Benzylphenylhydrazin und ließ das Gemisch unter bisweiligem Umrühren stehen. Nach zwei Stunden hatte sich die Flüssigkeit reichlich mit Krystallen von gelblicher Farbe gefüllt, so daß sie zu einem dicken Brei erstarrt war. Die Krystalle sog ich ab und krystallisierte sie aus 75% igem Alkohol um, bis ich sie rein weiß erhielt. Die Krystalle schmolzen bei 171°, und stimmt dieser Schmelzpunkt mit dem von Ruff für das Arabinosebenzylphenylhydrazon angegebenen überein. Zur Gewinnung des Zuckers zersetzte ich die Krystalle durch einhalbstündiges Erhitzen auf dem Wasserbade mit dem doppelten Gewicht 40% iger Formaldehydlösung. Das gebildete Formaldehydhydrazon wurde durch Ausschütteln mit Aether entfernt. Den überschüssigen Formaldehyd entfernte ich durch mehrmaliges Eindampfen auf dem Wasserbade.

Der von Formaldehyd befreite Sirup fing allmählich an Krystalle von vollkommen weißer Farbe auszuscheiden. Der Schmelzpunkt dieser Krystalle lag unscharf bei 150—153°.

Zur Bestimmung der spezifischen Drehung des gewonnenen Zuckers löste ich 1,0312 g desselben in 24,8988 g Wasser auf. Die im 2,2 dm-Rohr beobachtete Enddrehung betrug + 9,10°. Da p = 3,9768 und d = 1,016 waren, so ergab sich

$$[\alpha]_D = \frac{100 \times 9,10}{2,2 \times 3,9768 \times 1,1016} = + 102,6^0.$$

Die spezifische Drehung stimmt also mit dem für l-Arabinose angegebenen Werte überein. Zur weiteren Identifizierung stellte ich nach Fischer[2]) das Bromphenylhydrazon dar. Dazu mischte

[1]) Ruff, Ber. XXXII, S. 3235.

[2]) Fischer, Ber. XXVII, S. 2491.

ich Lösungen von 0,5 g Arabinose in 5 g Wasser und von 0,6 g p-Bromphenylhydrazin in 8 g warmem Wasser und 2 g 5%iger Essigsäure. Nach einiger Zeit schieden sich daraus Krystalle aus, die den Schmelzpunkt 161° zeigten, also mit dem von Fischer angegebenen gut übereinstimmten.

Die Bildung von Schleimsäure wies darauf hin, daß unter den Spaltungsprodukten des Gummis sich Galaktose finden müsse. Versuche, sie durch Impfung aus dem Sirup abzuscheiden, gelangen aber nicht. Ich benutzte deshalb zur Isolierung das asymmetrische Methylphenylhydrazon. Dabei ging ich so vor, daß ich 20 g Sirup in 30 g Wasser löste und die Lösung mit 10 g asymmetrischem Methylphenylhydrazin versetzte. Nach dem Klären der Flüssigkeit mit Alkohol wurde sie 5 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt. Nach einiger Zeit schieden sich aus der Lösung schwach gelblich gefärbte Krystalle aus. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Methylalkohol erhielt ich sie rein weiß. Der Schmelzpunkt lag bei 180°, stimmte also mit dem für das Galaktosehydrazon angegebenen überein. Das Hydrazon wurde in der oben angegebenen Weise mit der doppelten Menge Formaldehydlösung zersetzt. Die von Formaldehyd befreite Flüssigkeit wurde dann zur Sirupkonsistenz eingeengt, mit Tierkohle entfärbt, und unter Alkoholzusatz mit Galaktose geimpft. Nach einiger Zeit hatten sich weiße Krystalle abgeschieden, von denen zur Ermittelung der spezifischen Drehung 0,3924 g in 24,5730 g Wasser gelöst wurden. Sie zeigten im 2 dm-Rohr eine Drehung von + 2,56°. Für die Werte p = 1,573 und d = 1,008 ergab sich

$$[\alpha]_D = \frac{100 \times 2,56}{2 \times 1,573 \times 1,008} = +80,74^0.$$

Es lag also d-Galaktose vor, wie sich auch aus der Oxydierbarkeit des Zuckers zu Schleimsäure ergab.

Xylose konnte nicht festgestellt werden, und da der Sirup durch Hefe nicht in Gärung übergeführt wurde, waren auch Dextrose und Lävulose ausgeschlossen.

Nach den Ergebnissen der Untersuchung besteht also das Gummi von *Anogeissus latifolius* zur Hälfte aus einem Arabo-Galaktan, in welchem das Araban vorwiegt.

II. Gummi von Odina Wodier.

Odina Wodier Roxb. aus der Familie der Anacardiaceen ist ein großer, in fast ganz Indien und Ceylon verbreiteter Baum von 40—50 Fuß Höhe. Seine Rinde enthält ungefähr 9% Gerbstoff.

Aus Wunden und Rissen dieses Baumes fließt das Gummi meist im Oktober aus und kommt teils in gelblichen Tränen, teils in farblosen, eckigen Bruckstücken in den Handel. Es hat einen unangenehmen Geschmack und ist nicht adstringierend. Es wird wie das Anogeissus-Gummi in der Zeugdruckerei und als Papierleim gebraucht. Mit Kokosmilch angestoßen, dient es als Volksheilmittel bei Quetschungen und Verstauchungen.

Das mir vorliegende Material stammte aus der Sammlung des pharmazeutischen Instituts und stellte die gelbliche Ware in Tränen vor. Die Stücke waren, wie das arabische Gummi, von zahlreichen Rissen durchsetzt und in dünnen Schichten durchscheinend.

Feuchtigkeit.

1. 0,7439 g Gummi verloren im Vakuum 0,0798 g = 10,73%
im Trockenschrank 0,0248 g = 3,33%
2. 1,2097 g Gummi verloren im Vakuum 0,1269 g = 10,49%
im Trockenschrank 0,0433 g = 3,58%
3. 0,9432 g Gummi verloren im Vakuum 0,1002 g = 10,62%
im Trockenschrank 0,0341 g = 3,61%

im Mittel 14,12%.

Löslichkeit.

Lösungsmittel	Angewendete Substanz in Gramm	Gelöst	
		in Gramm	in Prozenten
Wasser	1,0440	0,5825	55,80
Alkohol 30%	1,0634	0,4979	46,80
Alkohol 60%	1,2890	0,0401	3,11
Alkohol 96%	0,7491	0,0029	0,40
Eisessig	1,1428	0,0054	0,47

In 40%iger Chloralhydratlösung ist das Gummi nicht vollständig löslich, löslich aber in 60% iger und 80% iger.

Der Schleim reagiert auf Lackmus schwach sauer. Mit Bleiacetat sowohl, wie mit Bleiessig entsteht ein weißer flockiger Niederschlag. Fehling'sche Lösung wird schwach reduziert. Die Eiweißreaktionen fallen negativ aus. Auf Zusatz von Eisenchlorid erstarrt der Schleim zu einer bräunlichen Gallerte. Mit Natronlauge tritt bei längerem Stehen eine Gelbfärbung auf, beim Erhitzen erscheint sie sofort und geht allmählich in Grün über. Die Anwesenheit eines Enzyms wurde mit Guajakonsäure festgestellt.

Asche.

1. 1,5300 g Gummi gaben 0,0664 g Asche = 4,34%.
2. 1,2054 g Gummi gaben 0,0520 g Asche = 4,31%.
3. 0,8808 g Gummi gaben 0,0389 g Asche = 4,42%.

Im Mittel 4,36%.

Die qualitative Analyse ergab Calcium, und zwar 1,125% auf das Gummi bezogen, Magnesium, 0,22% auf das Gummi bezogen, Eisen, Chlor, Kalium, Kieselsäure.

Stickstoffbestimmung.

Der Stickstoff ließ sich mit der Lassaigne'schen Methode sowohl mit Natrium wie mit Kalium nachweisen. Die quantitative Bestimmung im Gummi ergab:

1. 0,5105 g Gummi gaben 3,3 ccm = 0,775% N (p = 751 mm, t = 22°).

2. 1,0810 g Gummi gaben 7,4 ccm = 0,782% N (p = 751 mm, t = 22°).

Im Mittel 0,78%.

Für die Arabinsäure ergab sich:

1. 0,2736 g Gummi gaben 1,2 ccm = 0,506% N (p = 748 mm, t = 18°).

2. 0,2353 g Gummi gaben 1,05 ccm = 0,518% N (p = 750 mm, t = 17°).

3. 0,2930 g Gummi gaben 1,4 ccm = 0,553% N (p = 750 mm, t = 18°).

Im Mittel 0,53%.

Hydrolyse.

Bei der Destillation des Gummis mit 12%iger Salzsäure bildete sich Furfurol, das mit Anilinacetatpapier und den übrigen Reagentien nachgewiesen wurde. Methylfurfurol ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Quantitativ bestimmt ergaben sich für die Pentosane folgende Werte:

1. 2,0456 g Gummi gaben 0,4338 g Furfurolphloroglucid = 19,25% Pentosan.

2. 2,3496 g Gummi gaben 0,4995 g Furfurolphloroglucid = 19,08% Pentosan.

Im Mittel 19,17%.

Die Oxydation des Gummis mit Salpetersäure führte zur Bildung von Schleimsäure, wodurch sich die Anwesenheit von Galaktan im Gummi zu erkennen gab. Quantitativ ergab sich:

1. 3,8007 g Gummi gaben 1,1914 g = 31,34% Schleimsäure = 36,44% Galaktan.

2. 1,7800 g Gummi gaben 0,5568 g = 31,28% Schleimsäure = 36,37% Galaktan.

Im Mittel 36,40% Galaktan.

Zur Hydrolyse wurden 200 g Gummi in 1500 g Wasser der Quellung überlassen und dann mit 120 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Es wurde dann, wie bei Anogeissus angegeben, weiter verfahren, und schließlich erhielt ich einen gelb gefärbten Sirup, der die Ebene des polarisierten Lichtstrahls nach rechts drehte.

Nach längerem Stehen schieden sich aus dem Sirup weiße Krystalle ab. Ich sammelte sie und reinigte sie durch Umkrystallisieren aus Methylalkohol. Nach dem Trocknen zeigten sie den Schmelzpunkt 167,5°. Zur Bestimmung der spezifischen Drehung löste ich 0,2654 g des Zuckers in 19,9294 g Wasser und beobachtete im 2 dm-Rohr die Drehung des polarisierten Lichtes. Da p = 1,314 und d = 1,005 war, ergab sich für das Drehungsvermögen

$$[\alpha]_D = \frac{100 \times 2,13}{2 \times 1,314 \times 1,005} = +80,65^0,$$

da die Enddrehung + 2,13° betrug.

Diese Daten stimmen mit den für Galaktose angegebenen überein. Aus diesem Zucker erhielt ich durch Oxydation mit Salpetersäure ein weißes Pulver, welches sich bei der Prüfung als Schleimsäure erwies. Die Anwesenheit von Galaktose liefernden Gruppen war somit nachgewiesen.

Da der von Galaktosekrystallen befreite Sirup mit Arabinose und Xylose geimpft keine Neigung zur Krystallisation zeigte, wandte ich wieder die von Ruff angegebene Isolierungsmethode für Arabinose an. 30 g Sirup wurden in 150 g 75%igem Alkohol gelöst und mit 15 g Benzylphenylhydrazin versetzt. Nach längerem Stehen schieden sich aus der Lösung weiße Krystalle ab, die nach dem Umkrystallisieren aus 75%igem Alkohol den Schmelzpunkt 173° zeigten. Sie wurden mit Formaldehydlösung zerlegt und, wie bei Anogeissus angegeben, weiter behandelt. Ich erhielt so schließlich eine Ausscheidung von weißen Krystallen, allerdings erst durch Impfen mit Arabinose. Der Schmelzpunkt lag zwischen 151 und 153°.

0,1926 g dieses Zuckers wurden in 19,9004 g Wasser gelöst und im 2,2 dm-Rohr im Polarimeter beobachtet. Es ergab sich eine Drehung von + 2,16°. Da p = 0,9585, d = 1,004 war, war das spezifische Drehungsvermögen

$$[\alpha]_D = \frac{100 \times 2,16}{2,2 \times 0,9585 \times 1,004} = +102^0.$$

Die spezifische Drehung stimmte also mit der von l-Arabinose überein. Das daraus hergestellte Bromphenylhydrazon zeigte den Schmelzpunkt 162°. Der vorliegende Zucker war also l-Arabinose.

Xylose ließ sich in dem Sirup weder durch Impfen, noch durch das Bromcadmiumdoppelsalz nachweisen. Auch gärungsfähige Zuckerarten waren den angestellten Gärversuchen zufolge nicht vorhanden.

Das Gummi von *Odina Wodier* besteht also zur Hälfte aus einem Arabo-Galaktan, in welchem die Galaktose liefernden Gruppen überwiegen.

(Schluß folgt.)

Diesem Heft liegt ein Prospekt der Fa. G. Rüdenberg jun., Hannover, betreffend photographische Apparate, bei.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.




ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 250. Heft 4.



BERLIN.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

1912.




Ausgegeben den 18. Juni 1912.

INHALT.

Eingegangene Beiträge.

E. Rupp und **F. Lehmann**, Zur quantitativen Ausmittelung des Arsens.
E. Schmidt, Ueber das Kreatinin und dessen Oxime.
E. Thumann, Ueber das Methylhydantoinoxim.
W. Hennig, Ueber das Kreatininoxim.
W. Schulemann, Vitalfärbung und Chemotherapie II.
P. Wirth, Erwiderung.
H. von Liebig, Ueber die Einwirkung von Alkoholen.
A. Heiduschka und **R. Wallenreuter**, Zur Kenntnis des Oeles der Samen von Strychnos nux vomica.

(Geschlossen den 9. VI. 1912.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv" sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein

Berlin NW 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

III. Schleim des Markes von Sassafras variifolium.

Die Droge ist nach den Angaben der Pharmakopöe der Vereinigten Staaten das getrocknete Mark von *Sassafras variifolium* (Salisbury) O. Kuntze, (Syn. *Sassafras Sassafras* [Linné] Karsten) aus der Familie der Lauraceen. Es kommt in mehr oder weniger zylindrischen, oft gebogenen oder gewundenen Stücken von verschiedener Länge und ungefähr 5 mm Durchmesser vor. Es ist weißlich, sehr leicht, von schwachem Geruch und schleimigem Geschmack. Mit Wasser mazeriert, gibt das Sassafrasmark einen Schleim, der durch Alkohol nicht gefällt wird.

Bei den Vorversuchen zur Gewinnung des Schleims konnte ich feststellen, daß er sich entgegen den Angaben des amerikanischen Arzneibuches durch Alkohol abscheiden läßt. Ich mazerierte deshalb das Mark, das mir in feingepulvertem Zustande vorlag, zehn bis zwölf Stunden mit der 100 fachen Menge destillierten Wassers, trennte den Schleim, soweit möglich, durch Dekantieren und Kolieren von den organisierten Pflanzenteilen und fällte ihn aus der wässerigen Lösung mit Alkohol. Zur Reinigung des so gewonnenen Schleims ließ ich ihn in salzsäurehaltigem Wasser aufquellen und schied ihn dann durch Alkoholzusatz wieder ab. Diese Operation wiederholte ich so oft, bis der Schleim nahezu aschefrei war.

Zu sämtlichen Versuchen und Bestimmungen wurde der gereinigte Schleim verwendet, sofern nicht ausdrücklich das Gegenteil erwähnt ist.

Schleim.

Nach dem Trocknen stellte der Schleim eine weißliche, sehr leichte, schwer pulverisierbare Masse dar. In Wasser löste er sich nicht wieder auf, sondern quoll darin nur zu einer gallertartigen Masse auf. Ueberhaupt erwies sich der so erhaltene Schleim gegen jegliche Art von Lösungsmitteln äußerst widerstandsfähig. Weder von verdünnten Alkalien noch Säuren wurde er gelöst. Konzentrierte Schwefelsäure löste ihn in der Kälte auf, jedoch nicht, ohne daß teilweise Verkohlung eintrat, die beim Erwärmen sich noch steigerte. Kupferoxydammoniak führte nur eine Quellung aber keine Lösung herbei. Selbst 80%ige Chloralhydratlösung, die sonst ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für viele organische Substanzen ist, vermochte nicht ihn in Lösung überzuführen.

Wegen seiner Unlöslichkeit war auch eine Bestimmung des Drehungsvermögens des Schleims nicht ausführbar. Ich konnte nur feststellen, daß die Richtung der Drehung nach rechts war.

Die Gallerte reagierte schwach sauer. Mit Bleiacetat und mit Bleiessig gab sie Fällungen. Eiweißreaktionen traten nicht ein; dagegen konnte mit Guajakonsäure eine Oxydase festgestellt werden.

Die Menge des nur mit Kalium nachweisbaren Stickstoffs betrug im Mittel 0,90%.

1. 0,2342 g Schleim gaben 1,9 ccm = 0,94% N (p = 752 mm, t = 19⁰).
2. 0,3528 g Schleim gaben 2,75 ccm = 0,90% N (p = 752 mm, t = 20⁰).
3. 0,2675 g Schleim gaben 2,0 ccm = 0,86% N (p = 752 mm, t = 20⁰).

Im Mittel 0,90%.

Eine Bestimmung des Aschegehalts des rohen Schleims wurde durch vorsichtiges Einäschern desselben und gelindes Glühen des Rückstandes ausgeführt. Sie ergab einen Gehalt von rund 2%. Die qualitative Untersuchung der Asche zeigte die Anwesenheit von Eisen, Calcium, Magnesium und Kalium.

Hydrolyse.

Bei der Oxydation mit Salpetersäure wurde ein graues Pulver gebildet. Es gab aber nur schwach die Pyrrolreaktion und zeigte auch nicht den Schmelzpunkt der Schleimsäure, sondern zersetzte sich bei etwa 250⁰, ohne zuvor zu schmelzen. Es lag deshalb keine Schleimsäure oder nur in geringen Mengen vor, die durch andere Substanzen verunreinigt waren.

Das Filtrat vom Oxydationsprodukt des Schleims wurde in der Wärme genau mit Kaliumkarbonat neutralisiert, eingedampft und mit Essigsäure versetzt. Nach 24 stündigem Stehen waren daraus schöne Krystalle von saurem zuckersaurem Kalium auskrystallisiert, die die charakteristische Form eines Trapezes hatten. Zur weiteren Charakterisierung des Salzes löste ich es in Wasser, neutralisierte mit Ammoniak und fällte mit Silbernitratlösung. Das zuckersaure Silber fiel dabei als weißer, amorpher Niederschlag aus, der am Licht schnell dunkel wurde. Das Salz wurde nach dem Trocknen geglüht und der Gehalt an Silber festgestellt.

0,1506 g des Salzes hinterließen 0,0774 g Silber = 51,39%.

Nach der Formel der Zuckersäure $C_6H_8O_8Ag_2$ ergibt sich eine theoretische Menge von 50,94%. Die Bildung von Zuckersäure ist für die Anwesenheit Dextrose liefernder Gruppen beweisend[1]).

---

[1]) Gaus u. Tollens, Ann. 249, 219.

Einen weiteren Beweis für die Anwesenheit eines gärungsfähigen Zuckers lieferte die Gärprobe. Der durch Hydrolyse gewonnene Sirup zeigte beim Versetzen mit Hefe eine starke Kohlensäure-Entwickelung. Diese Eigenschaft des Zuckers benutzte ich auch zu seiner quantitativen Bestimmung. Zur Ausführung gebrauchte ich den Lohnstein'schen Apparat. Zur Bestimmung wurden 0,3338 g Schleim der Hydrolyse unterworfen und der resultierende Sirup auf 10 ccm verdünnt. In dieser Lösung wurden dann durch die Gärung 0,2% gärungsfähigen Zuckers festgestellt, was einem Gehalt des Schleims von 5,99% entspricht.

Pentosane wurden in der üblichen Weise bestimmt.

1. 0,2050 g Schleim gaben 0,1119 g Phloroglucid = 51,04% Pentosan.

2. 0,1867 g Schleim gaben 0,1063 g Phloroglucid = 50,40% Pentosan.

Im Mittel 50,72% Pentosan.

Zur Hydrolyse wurden 100 g Schleim in 1500 g Wasser 24 Stunden der Quellung überlassen; dann mit 150 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 10 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit war aber nur ein Teil der Substanz in Lösung gegangen. Der übrige Teil hatte sich in schwarzbraunen Flocken abgeschieden. Dieser Rückstand wurde auch quantitativ bestimmt. Die Resultate schwankten aber zwischen 27,92 und 35,19%.

Kirchner und Tollens[1]) haben gelegentlich ihrer Untersuchungen von Pflanzenschleimen die Auffassung geäußert, daß im Schleim sich Zellulose chemisch gebunden vorfinde. So erklären sie die Formel des Quittenschleims, die sie zu $C_{18}H_{28}O_{14}$ gefunden hatten, in der Weise, daß 1 Mol. Zellulose und 2 Mol. Gummi sich unter Verlust von 1 Mol. Wasser vereinigt haben:

$$C_6H_{10}O_5 + 2\,C_6H_{10}O_5 = C_{18}H_{28}O_{14} + H_2O.$$

Die bei dem Sassafrasschleim gefundenen Resultate scheinen aber dieser Auffassung zu widersprechen, da bei einer einheitlichen chemischen Verbindung ein solches Schwanken der Resultate nicht möglich ist. Auch liefert der Schleim von Althaea officinalis eine derartige Abscheidung nur in minimalen Mengen.

Die durch die Hydrolyse erhaltene Flüssigkeit wurde wie bei den Gummiarten weiter behandelt und daraus über das Benzylphenylhydrazon weg Arabinose isoliert. Von dieser wurden 1,4263 g in 21,0372 g Wasser gelöst. Das polarisierte Licht wurde durch die

[1]) Kirchner u. Tollens, Ann. 175, 205.

Lösung im 2 dm-Rohr um + 13,55° abgelenkt; da p = 6,349 und d = 1,036 war, ergab sich für die spezifische Drehung

$$[\alpha]_D = \frac{100 \times 13{,}55}{2 \times 6{,}349 \times 1{,}036} = + 103^0.$$

Diese Drehung stimmt mit derjenigen der l-Arabinose gut überein, die noch weiter durch das p-Bromphenylhydrazon charakterisiert werden konnte.

Da die Anwesenheit von Zuckersäure Dextrose angezeigt hatte, schlug ich zu deren Isolierung den von Stahel[1]) angegebenen Weg ein. 10 g Sirup wurden mit 10 g Wasser aufgenommen und mit einer Lösung von 10 g Diphenylhydrazin in 250 ccm Alkohol auf dem Wasserbade mit aufgesetztem Rückflußkühler erhitzt. Nach etwa 4 Stunden wurde dann ein Teil des Alkohols verdampft, der Rückstand mit Aether versetzt, filtriert, und das Filtrat verschlossen stehen gelassen. Nach 24 Stunden hatten sich aus der Lösung glänzende Krystalle ausgeschieden. Ihr Schmelzpunkt lag bei 158°, also nahe bei dem für das Glykosediphenylhydrazon angegebenen.

Das Hydrazon wurde wieder mit der doppelten Menge Formaldehydlösung auf dem Wasserbade zersetzt und die durch Ausäthern von Hydrazinrückständen befreite Lösung im Vakuum zur Sirupkonsistenz eingedampft. Durch Impfen mit Dextrose erhielt ich daraus weiße Krystalle.

Von diesen Krystallen wurden 0,3273 g in 19,3572 g Wasser gelöst und im Polarimeter im 2,2 dm-Rohr untersucht. Die Enddrehung betrug + 1,76°. Da p = 1,662, d = 1,005 war, ergab sich für die spezifische Drehung

$$[\alpha]_D = \frac{100 \times 1{,}76}{2{,}2 \times 1{,}662 \times 1{,}005} = + 47{,}90^0.$$

Diese Zahl stimmt mit dem spezifischen Drehungsvermögen des wasserhaltigen Traubenzuckers $C_6H_{12}O_6 + H_2O$ gut überein. Das Osazon dieses Zuckers hatte den Schmelzpunkt 203°.

Der Schleim des Markes von *Sassafras variifolium* besteht demnach zum Teil aus Arabinose und Dextrose liefernden Gruppen, von denen die ersteren die weitaus überwiegenden sind.

IV. Schleim der Wurzel von Althaea officinalis.

Zur Gewinnung des Schleims wurde die mittelfein geschnittene Droge benutzt. Sie wurde eine Stunde lang mit kaltem Wasser stehen gelassen und dann durch Filtration von dem Schleim ge-

[1]) Stahel, Ann. 258, S. 244.

trennt. Aus der Lösung wurde der Schleim mit Alkohol ausgefällt, getrocknet und von neuem in Wasser verteilt, um dies Verfahren öfter zu wiederholen. Ich erhielt auf diese Weise schließlich eine hellgelb gefärbte, hornartige und schwer zu pulvernde Masse.

Der so erhaltene Schleim löste sich in Wasser nur noch teilweise auf. Auch in Chloralhydratlösung und Kupferoxydammoniak löste er sich nicht. Dagegen wurde er im Gegensatz zum Sassafrasschleim durch Kochen mit Säuren bis auf einen ganz geringen Rückstand in Lösung gebracht. Eine verdünnte und durch Filtration möglichst geklärte Lösung des Schleims drehte den polarisierten Lichtstrahl nach rechts.

Die Schleimlösung reagierte auf Lackmus schwach sauer. Fehling'sche Lösung wurde nicht reduziert. Bleiessig und Bleiacetatlösung gaben Fällungen. Auch traten Eiweißreaktionen mit Millon's Reagens, mit Salpetersäure und die Biuretreaktion ein.

Der Aschegehalt des rohen Schleims war sehr hoch; er betrug etwa 20%.

Stickstoff ließ sich mit Kalium und Natrium nachweisen. Quantitativ ergab sich:

1. 0,9880 g Schleim gaben 23,6 ccm = 2,79% N (p = 755 mm, t = 17,5°).
2. 0,6682 g Schleim gaben 16,9 ccm = 2,93% N (p = 751 mm, t = 18°).
3. 0,6036 g Schleim gaben 14,9 ccm = 2,84% N (p = 752 mm, t = 21°).

Im Mittel 2,85%.

Hydrolyse.

In dem Schleim wurden Pentosane wieder als Furfurol nachgewiesen.

1. 1,9893 g Schleim gaben 0,1130 g Phloroglucid = 5,31% Pentosan.
2. 1,4033 g Schleim gaben 0,0844 g Phloroglucid = 5,62% Pentosan.

Im Mittel 5,47%.

Durch Oxydation des Schleims bildete sich aus dem Galaktan Schleimsäure.

1. 0,9152 g Schleim gaben 0,0638 g Schleimsäure = 8,09% Galaktan.
2. 0,7846 g Schleim gaben 0,0602 g Schleimsäure = 8,32% Galaktan.

Im Mittel 8,21%.

Aus dem Filtrat der Schleimsäure erhielt ich nach der unter Sassafras angegebenen Methode Krystalle, welche die trapezförmige

Gestalt des zuckersauren Kaliums hatten. Ihre Menge reichte aber nicht zur Analyse aus.

Die quantitative Ermittelung vergärbaren Zuckers im Hydrolysesirup wurde wieder mit Hilfe des Lohnstein'schen Apparates ausgeführt. 0,3800 Schleim wurden der Hydrolyse (siehe unten) unterworfen, die erzielte Lösung neutralisiert, auf 10 ccm verdünnt, mit Hefe versetzt und der Gärung überlassen. Die Ablesung ergab einen Gehalt von 0,80% Zucker im Sirup. Dies entspricht 21,05% auf den Schleim bezogen und als Dextrose berechnet. Bei dieser Bestimmung ist zu berücksichtigen, daß Galaktose in den weitaus meisten Fällen nicht vergärbar ist, daß sie aber bei Gegenwart vergärbarer Zuckerarten doch teilweise oder vollständig in Kohlensäure und Alkohol mitgespalten werden kann.

Zur Hydrolyse wurden 125 g Schleim mit 1250 g Wasser übergossen und 24 Stunden der Quellung überlassen. Alsdann fügte ich 125 g konzentrierte Schwefelsäure zu und erhitzte zehn Stunden lang auf dem Wasserbade. Dann wurde von dem in diesem Fall ganz unbedeutenden Rückstand abfiltriert, noch heiß mit Calciumkarbonat neutralisiert und nach abermaligem Filtrieren im Vakuum zur Sirupkonsistenz eingedampft.

Da die Vorproben gezeigt hatten, daß der Schleim Eiweißkörper enthielt, unternahm ich diesmal die Reinigung des Sirups mit Bleiessig, um auf diese Weise eventuell die Spaltungsprodukte von Eiweißkörpern isolieren zu können. Der Bleiniederschlag wurde dann mit Schwefelwasserstoff wieder zerlegt. Das Filtrat gab mit Slibernitrat eine schwarze, mit Bleiacetat eine braune, und mit Zinksulfat eine weißliche Färbung, nachdem es vollständig von Schwefelwasserstoff befreit war. Durch Konzentration der Lösung erhielt ich aber nur ganz geringe Mengen eines weißen, leichten, amorphen Körpers, der in Anbetracht seiner geringen Menge eine weitere Untersuchung als aussichtslos erscheinen ließ.

Das Filtrat vom Bleiniederschlag wurde dann noch zweimal mit 96% igem Alkohol behandelt und zur Sirupkonsistenz eingedampft. Nach längerem Stehen schieden sich aus dem Sirup weiße Krystalle aus. Ich sammelte sie und krystallisierte sie aus siedendem absolutem Alkohol um. Ihr Schmelzpunkt lag bei 144°. Zur Bestimmung der spezifischen Drehung löste ich 0,2963 g des Zuckers in 19,8355 g Wasser und beobachtete im 2 dm-Rohr eine Enddrehung von + 1,53°. Da p = 1,472 und d = 1,004 waren, ergab sich

$$[\alpha]_D = \frac{100 \times 1,53}{2 \times 1,472 \times 1,004} = +51,76^0.$$

Die Drehung stimmt mit der der Dextrose im wasserfreien Zustande gut überein. Das aus diesem Zucker hergestellte Hydrazon hatte den Schmelzpunkt 204°.

Zur Isolierung der Pentosen löste ich 20 g Sirup in 100 g 75% igem Alkohol und fügte 5 g Benzylphenylhydrazin zu. Ich erhielt so nur geringe Mengen von Krystallen, die nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol weiß waren, und deren Schmelzpunkt bei 98° lag. Es lag also nicht das Hydrazon der Arabinose vor, wohl aber zeigte der Schmelzpunkt mit dem von Ruff und Ollendorf[1]) für das Xylosebenzylhydrazon angegebenen gute Uebereinstimmung. Das Phenylhydrazon wurde mit Formaldehyd zersetzt. Die dabei gewonnene Flüssigkeit zeigte aber auch nach dem Impfen mit Xylose keine Krystallisation.

Zur Feststellung der durch die Schleimsäure angezeigten Galaktose schlug ich den von Hilger[2]) angegebenen Weg ein. 10 g Sirup wurden mit absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert und mit einer alkoholischen Lösung von 3 g β-Naphthylphenylhydrazin versetzt. Nach 20 Stunden hatten sich daraus weiße Krystalle abgeschieden, die durch Absaugen von der Flüssigkeit getrennt und aus 96% igem Alkohol umkrystallisiert wurden. Der Schmelzpunkt der Krystalle lag bei 187°. Sie wurden in der üblichen Weise mit Formaldehyd wieder gespalten, jedoch wurde zum Entfernen der Hydrazinreste statt mit Aethyläther mit Essigäther ausgeschüttelt. Die Zuckerlösung wurde im Vakuum eingeengt und mit Galaktose geimpft. Nach einigen Tagen begannen weiße Krystalle auszukrystallisieren, welche sich durch ihr optisches Verhalten und durch die Bildung von Schleimsäure als Galaktose erwiesen.

Zur Polarisation wurden 0,7674 g Zucker in 20,0726 g Wasser gelöst. Die Ablenkung des Lichtes betrug bei einer Rohrlänge von 2,2 dm + 6,79°. Da d = 1,015 und p = 3,682 waren, ergab sich für

$$[\alpha]_D = \frac{100 \times 6,79}{2,2 \times 3,682 \times 1,015} = +\,82,59^0.$$

Da die vorgenommene Hydrolyse mir keine Gewißheit über die anwesenden Pentosen gegeben hatte, nahm ich eine zweite Hydrolyse vor, verwendete aber statt Schwefelsäure Salzsäure.

Doch auch hier konnte ich die Pentose nicht bestimmen.

---

[1]) Ruff u. Ollendorf, Ber. XXXII, S. 3235.

[2]) Hilger, Ber. XXXVI, S. 3197.

Der Schleim der Wurzel von *Althaea officinalis* liefert also bei der Hydrolyse neben einer Pentose Galaktose und Dextrose, wobei letztere überwiegt.

V. Schleim der Rinde von Ulmus fulva.

Von der Ulmenrinde gibt die Pharmakopöe der Vereinigten Staaten von Nordamerika, in der sie Aufnahme gefunden hat, folgende Beschreibung.

Die Droge ist die getrocknete, von der Korkschicht befreite Rinde von *Ulmus fulva* Michaux aus der Familie der Ulmaceen. Sie kommt vor in flachen Stücken von verschiedener Länge und Breite und einer Dicke von 3—4 mm. Die Außenseite ist hellbraun, stellenweise noch mit dunklen von der Korkschicht herrührenden Stellen. Die Innenseite ist gelblichbraun; der Bruch ist faserig und etwas stäubend. Der Geruch ist schwach, aber charakteristisch, der Geschmack schleimig. Die Rinde enthält nur wenige rundliche Stärkekörper von 0,005—0,010 mm Durchmesser.

Zur Extraktion des Schleims wurde die geschnittene Rinde mit Wasser übergossen und 24 Stunden stehen gelassen. Da der Schleim in Wasser vollständig unlöslich war, wurde die Rinde durch Auspressen von dem Schleime getrennt und letzterer durch Alkohol ausgefällt. Nach häufigem abwechselndem Trocknen, Auflösen und Wiederausfällen erhielt ich ihn fast aschefrei.

Schleim.

Der so erhaltene Schleim stellte getrocknet eine hellgraue, hornartige, harte Masse vor. An Wasser gab er auch in ganz frischem Zustande, ehe er getrocknet war, nicht das geringste ab, sondern quoll darin nur zu einer voluminösen, steifen Gallerte auf. Chloralhydratlösungen, auch 80%ige, lösten ihn nicht auf. Ebenso quoll der Schleim in Kupferoxydammoniak nur auf, ohne eine Lösung zu geben. Von Alkalien wurde er nicht angegriffen. Verdünnte Säuren lösten ihn nur teilweise, wobei ein brauner Rückstand blieb.

Die Reaktion der Gallerte auf Lackmus war neutral; Fehling'sche Lösung wurde nicht reduziert. Eiweißreaktionen traten nicht ein.

Der Stickstoffgehalt ergab sich im Mittel zu 1,40%.

1. 0,3546 g Schleim gaben 4,7 ccm = 1,53% N (p = 747 mm, t = 18°).
2. 0,5921 g Schleim gaben 6,55 ccm = 1,28% N (p = 750 mm, t = 18°).

Nachweisbar war der Stickstoff mit Kalium und, wenn auch schwach, mit Natrium.

Hydrolyse.

Da mir nur wenig Material zur Verfügung stand, mußte ich mich bei der Untersuchung der Spaltungsprodukte im wesentlichen auf die Vorprüfungen beschränken, da die geringen bei der Hydrolyse erhaltenen Mengen eine Analyse des Sirups nicht in einwandfreier Weise zuließen.

Bei der Destillation des Schleims mit verdünnter Salzsäure wurde neben Furfurol auch Methylfurfurol gebildet. Letzteres ließ sich spektralanalytisch nach Widsoe-Tollens (siehe oben), sowie nach Rosenthaler (siehe oben) und Chalmot[1]) nachweisen.

Die quantitative Bestimmung ergab für die Phloroglucide folgende Werte:

1. 1,0314 g Schleim gaben 0,1954 g Phloroglucid.
2. 0,3568 g Schleim gaben 0,0635 g Phloroglucid.

Die Trennung von Furfurolphloroglucid und Methylfurfurolphloroglucid erfolgte nach Elleth und Tollens wie bei Anogeissus mit 96%igem Alkohol.

1. 0,0515 g Phloroglucidgemisch hinterließen 0,0357 g Rückstand, also waren 30,68% lösliches Methylfurfurolphloroglucid.

2. 0,1445 g Phloroglucidgemisch hinterließen 0,1011 g Rückstand, also waren 30,03% lösliches Methylfurfurolphloroglucid.

Die Menge des Methylfurfurolphloroglucids betrug also im Mittel 30,36%.

Die oben für Pentosane angegebenen Werte erfordern also noch eine nach der Elleth'schen Tabelle auszuführende Berichtigung.

ad 1. 0,1954 g Phloroglucidgemisch entsprechen 0,1361 g Furfurolphloroglucid = 0,1249 g oder 12,11% Pentosan, und 0,0593 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,1010 g oder 9,79% Methylpentosan.

ad 2. 0,0635 g Phloroglucidgemisch entsprechen 0,0442 g Furfurolphloroglucid = 0,0435 g oder 12,25% Pentosan, und 0,0193 g Methylfurfurolphloroglucid = 0,0383 g oder 10,73% Methylpentosan.

Der Gehalt an Pentosanen betrug demnach im Mittel 12,18%, an Methylpentosanen im Mittel 10,26%.

---

[1]) Chalmot, Americ. chem. Journ. 15, S. 276.

Vorprüfung auf Galaktan.

Die Oxydation mit Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,15 lieferte ein graues Pulver, welches einen unscharfen Schmelzpunkt zwischen 220° und 230° hatte. Mit Ammoniak zur Trockne verdampft und im trockenen Probierrohr erhitzt, färbte es einen mit Salzsäure getränkten Fichtenspan kräftig rot. Es lag also Schleimsäure vor. Jedoch schien sie durch Einwirkung der Salpetersäure auf den zelluloseartigen Teil des Schleims verunreinigt zu sein.

Die quantitative Bestimmung der Schleimsäure ergab

1. 0,8030 g Schleim gaben 0,1793 g Schleimsäure = 26,07% Galaktan.
2. 0,4531 g Schleim gaben 0,1030 g Schleimsäure = 26,43% Galaktan.

Der Galaktangehalt betrug also im Mittel 26,25%, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Berechnung so erfolgt ist, als ob reine Schleimsäure vorgelegen hätte.

Hydrolyse.

Ueber die Ergebnisse der Hydrolyse ist folgendes zu sagen: Die Hydrolyse wurde mit Schwefelsäure ausgeführt; beim Erwärmen auf dem Wasserbad hinterblieb, ebenso wie beim Sassafrasschleim, ein brauner unlöslicher Rückstand, dessen Menge aber in diesem Falle nur ungefähr 8% betrug. Mit Hefe versetzt fing der Sirup an zu gären. Zur quantitativen Bestimmung des gärungsfähigen Zuckers wurden 0,2186 g Schleim mit der 100 fachen Menge 10% iger Schwefelsäure hydrolysiert und das Hydrolyseprodukt auf 10 ccm gebracht. Im Lohnstein'schen Apparat zeigte sich ein Gehalt von 0,30%. Das entspricht als Dextrose auf den Schleim berechnet einer Menge von 13,72%. Mit Benzylphenylhydrazin und 75% igem Alkohol versetzt gab der Sirup gelbliche Krystalle, deren Schmelzpunkt nach mehrmaligem Umkrystallisieren bei 102° lag.

Sie stellten also nicht das Hydrazon der Arabinose dar.

Mit Salpetersäure oxydiert gab der Sirup reine Schleimsäure (Schmelzpunkt 211°). Das Filtrat von dieser Schleimsäure mit Kaliumkarbonat neutralisiert und mit Eisessig übersättigt gab kleine trapezförmige Krystalle, wahrscheinlich aus saurem, zuckersaurem Kalium bestehend. Ein Teil Sirup mit einem Teil Resorcin versetzt und mit starker Salzsäure erwärmt, gab eine rote Färbung, die auf das Vorhandensein von Lävulose hinwies.

Der Schleim der Rinde von *Ulmus fulva* liefert also bei der Hydrolyse: Pentosen, Methylpentosen, Hexosen; unter letzteren wahrscheinlich Dextrose, Lävulose und Galaktose.

Schlufsbemerkung.

Eine kurze Zusammenfassung der erhaltenen Resultate ergibt:

Anogeissus-Gummi besteht zu ca. 50% aus einem Arabo-Galaktan mit vorwiegendem Araban.

Odina-Gummi besteht zu ca. 50% aus einem Arabo-Galaktan mit vorwiegendem Galaktan.

Sassafras-Schleim besteht zu über 50% aus Pentosan und Hexosan, welche Arabinose und Dextrose liefern, wobei erstere vorwiegt.

Althaea-Schleim besteht aus Pentosan und Hexosan, welch letzteres Galaktose und Dextrose liefert, wobei jedoch Dextrose überwiegt.

Ulmus-Schleim besteht zu ca. 60% aus Pentosan, Methylpentosan und Hexosan. Letzteres liefert nach den Vorproben Galaktose, Lävulose und Dextrose.

Wenn also auch Gummi- und Schleimarten sich nahestehen, so ist doch auch durch diese Untersuchung bestätigt worden, daß unter den bei der Hydrolyse der Gummiarten gebildeten Kohlehydraten sich außer den noch nicht isolierten Methylpentosen nur Arabinose und Galaktose finden, wie sich mit wenigen Ausnahmen bereits bei früheren Untersuchungen von Gummiarten ergeben hat (Lemeland, Votocek, Meininger, Hauers u. a.).

Für die Schleimarten sind aber bis jetzt noch keine derartig charakteristischen Spaltungsprodukte aufgefunden worden. Meist liefern sie neben der den sogenannten echten Schleimen eigentümlichen Galaktose, vergärbare Zuckerarten. Doch kommen ganz verschiedene Hexosen in Betracht (vergl. die Arbeiten von Hilger und Rothenfußer, Bourquelot und Hérissey u. a.). Außerdem liefern die Schleime in den meisten Fällen noch Pentosen verschiedener Natur.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Breslau
(Direktor: Prof. Dr. J. Gadamer)
und der Königl. chirurgischen Universitäts-Klinik Breslau
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. Küttner).

Vitalfärbung und Chemotherapie.

Von Werner Schulemann.

I. Chemische Konstitution und Vitalfärbungsvermögen.

(Mit einer Tafel und fünf Tabellen [1]).)

(Eingegangen den 18. III. 1912.)

Nachdem in die mikroskopische Technik die Färbemethoden eingeführt worden waren und man selektive Färbungen einzelner Gewebsbestandteile beobachtet hatte, tat sich sofort die Frage auf: „Ist die spezifische Färbung ein Produkt chemischer oder physikalischer Prozesse?“ Jedes Problem fand seine Bearbeiter. Ehrlich, Unna, Mayer, Benda traten dafür ein, daß chemische Gesetze die Färbung beherrschten. Nach Gierke, Rawitz und Fischer waren allein physikalische Vorgänge maßgebend. Der Streit ist auch heute noch nicht entschieden, und jede Richtung hat ihre eifrigen Verfechter. In neuester Zeit hat sich noch eine dritte Anschauung Geltung verschafft: Der Aufschwung der physikalischen Chemie ist nicht ohne Einfluß auf die Theorie der Färbung mikroskopischer Präparate geblieben.

Am erfolgreichsten hat wohl Ehrlich das Gebiet der Gewebefärbungs-Theorie bearbeitet. Er war es auch, der die am Präparat gefundenen Tatsachen auf die lebende Zelle zu übertragen suchte. Da alles — nach seiner Ansicht — von chemischen Gesetzen beherrscht wird, mußten sich auch Farben finden lassen, die Zellen des lebenden Tieres spezifisch färbten. Im Neutralrot wurde der erste derartige Farbstoff entdeckt. Bald folgten ihm Methylenblau, Thionin und viele andere. Es lag nun nahe, daran zu denken, daß zwischen Verteilung und Wirkung der Farben und der Arzneimittel irgend welche Beziehungen beständen. Könnte

[1]) Die beigegebenen Tabellen enthalten die Konstitutionsformeln der verwendeten Farbstoffe, damit dieselben bei der Lektüre leichter verglichen werden können.

man doch durch Umwandlung eines Arzneimittels in einen entsprechenden Farbstoff ausgezeichnet die Verteilung der Substanz studieren und umgekehrt durch Angliederung pharmakologisch wirksamer Gruppen an Farbstoffe bekannter Verteilung zur Synthese neuer Arzneistoffe gelangen! S. Fränkel sagt zwar in der dritten Auflage seines Buches „Die Arzneimittel-Synthese“: Beide Gedanken seien recht hübsch, aber die Erfolge entsprächen nicht den Erwartungen. Die bisherigen Endergebnisse und die voraussichtlichen weiteren Erfolge nach dem bis nun Geleisteten müßten entschieden von einem weiteren Einschlagen dieser Bahn, welche anscheinend zu verlockend ist, zurückhalten. Dieser Anschauung möchte ich doch die Worte Ehrlich's entgegenstellen:

„Wenn jetzt die moderne Chemotherapie sich ihre Stellung in Wissenschaft und Praxis erworben hat, so geht ihr Ursprung doch auf die histologischen Färbungen zurück, und es ist daher kein Zufall, wenn die ersten chemotherapeutischen Versuche, die verheißungsvoll ausgingen, mit Farbstoffen: Methylenblau, Trypanrot, unternommen wurden, so daß also anfänglich die Chemotherapie eine Farbentherapie gewesen ist.“ (P. Ehrlich „Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie“. Leipzig 1911.)

In den folgenden Zeilen will ich nun versuchen mit Hilfe der vitalen Färbung einige neue Gesichtspunkte auf diesem Gebiete zu entwickeln.

Zunächst aber muß ich noch genauer den Begriff „Vitalfärbung“ definieren, der nicht nur für den der Sache ferner Stehenden zu erläutern ist, sondern schon an und für sich auch in der Fachliteratur für die heterogensten Färbeprozesse an der lebenden Zelle in stets gleichem Sinne gebraucht wird.

Zur Erklärung mögen einige Beispiele dienen. Injiziert man einem Tier — etwa einer weißen Maus — eine gewisse Menge Eosinlösung intraperitoneal oder subkutan, so färbt es sich schon nach kurzer Zeit rosa. Ebenso schnell aber wie die Färbung eintritt, verschwindet sie wieder, da Farbe ausgeschieden wird. Untersucht man auf der Höhe der Färbung das Tier mikroskopisch, so findet man alle Gewebe gleichmäßig von Farbstoff durchtränkt.

Benützt man hingegen eine Lösung von Trypanblau zur Injektion, so färbt sich das Tier äußerlich auch homogen blau. Allein schon bei der Sektion bemerkt man daß die einzelnen Organe einen verschiedenen Färbungsgrad aufweisen. Die mikroskopische Untersuchung lehrt uns dann, daß die Färbung auf einer Ablagerung von Trypanblau im Protoplasma bestimmter Zellen beruht. Die

Ausscheidung findet sehr langsam statt und selbst nach Monaten kann man noch die Spuren einer einzigen Injektion auffinden.

Wir haben also beim Eosin diffuse Färbung, die schnell verschwindet, beim Trypanblau spezifische Färbung von Protoplasmabestandteilen bestimmter Zellen des Tierkörpers, die lange anhält.

Noch anders wirken Neutralrot oder Methylenblau. Hier liegen die Verhältnisse sehr kompliziert. Neutralrot färbt zum Teil Sekretkörnchen des Protoplasmas, zum Teil wirkt es wie Trypanblau, endlich ist es lipoidlöslich und scheint durch seine Giftwirkung Lipoide zusammenzuballen und im Protoplasma dann als rote Tröpfchen zu zeigen. Je genauer man sich mit seiner Wirkung beschäftigt, destomehr kommt man zur Ueberzeugung, daß das Neutralrot in der aller verschiedensten Weise vital färbt. Nur genaue vergleichende Untersuchungen werden uns zeigen können, welche Art der Vitalfärbung für jede Zellart vorliegt.

Es konnte mir hier nur daran liegen, zu zeigen, welche verwirrende Vielheit von Tatsachen unter einem Namen zusammengefaßt wird. Ein müßiger Streit um Worte wäre es, wollte ich auseinanderzusetzen versuchen, was man eigentlich unter Vitalfärbung verstehen soll. Ja, meiner Ansicht nach, ist das nach den bisher vorliegenden Tatsachen, so viel auch darüber gearbeitet worden ist, noch nicht möglich. Zudem müssen wir bedenken, daß — wie überall in der Natur — Uebergänge vorhanden sind. Scharfe Trennungen richten da nur weitere Verwirrung an. Die Beibringung eines möglichst umfangreichen einheitlichen experimentellen Materials muß hier besser sein, als Theorien, die sich auf Vergleiche von Resultaten stützen — gewonnen an dem verschiedensten Zellmaterial, noch dazu auch mit Farben ganz verschiedenen chemischen Charakters.

In der vorliegenden Arbeit ging ich von der Tatsache aus, daß einige Benzidinfarbstoffe Zellen des Tierkörpers spezifisch färbten. Für das Benzopurpurin hat dies Ehrlich schon vor längerer Zeit ermittelt. Die Sache kam dann mehr in den Vordergrund des Interesses als 1906 Nicolle und Mesnil fanden, daß die verschiedensten Benzidinfarben auf den Verlauf einer Trypanosomen-Infektion mit Nagana, Dourine etc. von Einfluß seien[1]). Sie stellten Versuche mit einer großen Reihe von Farben an und beobachteten nebenher, daß mitunter das Wirtstier sich

[1]) Für das Trypanrot hatte Ehrlich dies schon früher bewiesen.

färbte. Bouffard untersuchte dann die Verteilung des Trypanblaus im Tierkörper. Da er keine mikroskopischen Untersuchungen anstellte, entging ihm die Wichtigkeit dieser Tatsache.

Diese aufzudecken blieb Goldmann vorbehalten. In seinen höchst exakten Arbeiten über „Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung" hat er nicht nur eine neue wichtige Forschungsmethode geschaffen, sondern uns auch eine breite feste Basis zur Weiterarbeit gegeben. Es würde viel zu weit gehen, hier nur annähernd ein Bild von der Fülle der gebotenen Tatsachen zu geben. Zur Orientierung hierin muß auf die Originale verwiesen werden.

Ich kann hier nur einige allgemeine Gesichtspunkte geben.

Injiziert man z. B. eine weiße Maus intraperitoneal mit einer Trypanblaulösung, so wird die Farbe schnell resorbiert. Schon nach kurzer Zeit ist sie im Blutserum gelöst nachweisbar. Das trypanblauhaltige Blut durchströmt den ganzen Körper und umspült alle Zellen in gleicher Weise. Aber nur eine beschränkte Anzahl derselben vermag die Farbe aufzunehmen. In der Leber sind dies einige Zellen, die die Blutgefäße auskleiden (Endothelzellen) und von diesen nur besondere Funktionszustände die Kupffer'schen Sternzellen. Sehr viele vital mit Trypanblau färbbare Zellen finden sich im Netz und der serösen Auskleidung der Bauchhöhle, sowie im Knochenmark (siehe Fig. 1). Sie stellen nach Goldmann's und meinen Untersuchungen einen höchst wichtigen Stamm weißer lymphoider Blutzellen dar und spielen bei vielen Krankheitsprozessen eine sehr bedeutende Rolle. Sehr ähnliche Zellen finden sich in der Milz und den Lymphdrüsen. Hier kann man besonders deutlich die Spezifizität der Färbung demonstrieren. Die genannten Organe sind fast vollständig von weißen Lymphoidzellen gebildet. Aber nur die von uns Makrophagen genannten Zellen färben sich blau. In der Mehrzahl der übrigen Zellen wird die Farbe nicht abgelagert. Derartige Beobachtungen kann man fast an jedem Organ machen.

Wenn man diese Bilder in ihrer „wunderbaren Pracht und Distinktion" gesehen hat, muß sich auch dem unbefangenen Beobachter die Frage aufdrängen: Wie kommt diese spezifische Färbung zustande? Warum färben sich nur die einen Zellen, während andere, die in ganz gleicher Weise mit der Farbe in Berührung kommen, keine Spur von Färbung zeigen?

Zur Lösung dieser Frage hoffe ich durch die folgenden Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Vitalfärbungsvermögen beitragen zu können.

Wir befinden uns hier durchaus auf keinem bisher noch unbearbeiteten Neulande. Die Zahl der mit ganz anderen Farbstoffen in dieser Richtung gemachten Arbeiten ist sogar recht groß. Aber fast alle Arbeiten kranken daran, daß sie an nicht gleichartigem Material vorgenommen wurden. So kann man auch keine Vergleiche ziehen. Wenigstens erscheint mir Eosin, Neutralrot und Trypanblau untereinander ebenso verschieden, wie eine Pflanzenzelle, ein Infusorium und eine Blutzelle des Säugetiers. Ich habe daher *alle Versuche an weißen Mäusen* angestellt und nur zu besonderen Zwecken auch Versuche an Fröschen, Schildkröten, Tauben, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und Affen herangezogen. Ganz besonders glücklich erwies es sich für die Untersuchungen, daß Trypanblau ein Disazofarbstoff ist. Die Zahl seiner Verwandten ist Legion und so war es auch möglich ein *durchaus einheitliches Farbenmaterial* zu den Versuchen zu verwenden.

Es war also meine Absicht zu untersuchen, von welchen Bedingungen die spezifische Ablagerung der *Goldmann*'schen Vitalfarben abhing. Zu diesem Zweck griff ich das Problem von der chemischen Seite an. *Goldmann* verwendete drei Farbstoffe

1. Trypanblau
2. Trypanrot
3. Isaminblau (= Pyrrolblau)

zu seinen klassischen Untersuchungen.

Aus mancherlei Erwägungen praktischer Art schien mir das Trypanblau das günstigste Ausgangsmaterial zu sein.

Seine Konstitution ist:

H_2N OH — OH NH_2

NaO_3S [Naphthalinring] SO_3Na N=N [Benzolring, CH_3]–[Benzolring, H_3C] N=N NaO_3S [Naphthalinring] SO_3Na

Trypanblau = Natriumsalz der o-Tolidin-disazo-bi-1.8.Amidonaphthol.3.6.disulfosäure (alkal. gekuppelt).

Der Vergleich mit dem Salvarsan

$HCl.H_2N$ — $NH_2.HCl$

HO [Benzolring] As=As [Benzolring] OH + 2 H_2O

Salvarsan = Dioxydiamidoarsenobenzoldichlorhydrat + 2 Mol. Krystallwasser

weist uns bereits einen Weg zur Weiterarbeit.

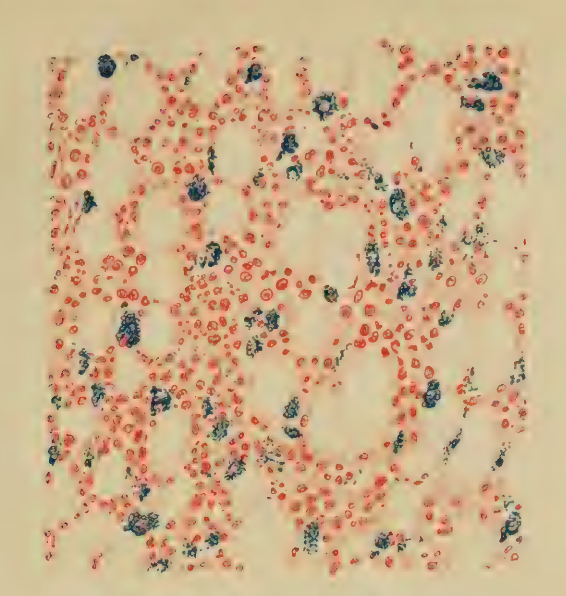


Fig. I. **Knochenmark** (Kaninchen).

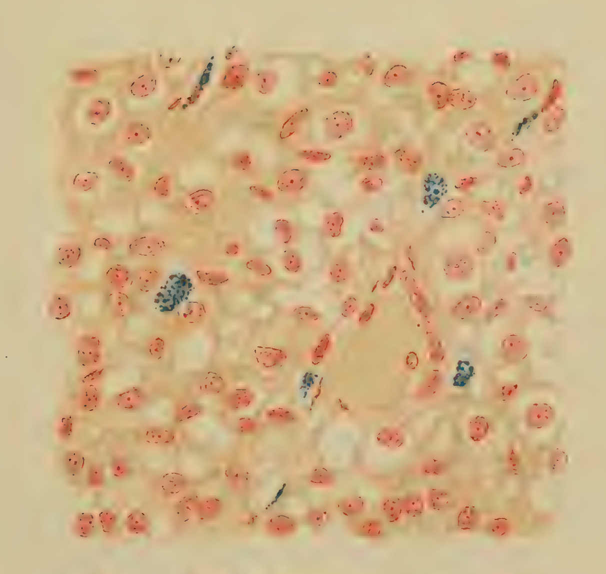


Fig. II. **Epithelkörperchen** (Kaninchen).

Nach Ehrlich's Anschauungen, die er noch in seiner letzten Publikation „Aus Theorie und Praxis" der Chemotherapie anführt, ist die Verteilung des Salvarsans bedingt durch den ortho-Amidophenolozeptor. Unter diesem Chemozeptor haben wir die beiden Benzolringe des Salvarsans, die in Orthostellung die Amido- und Hydroxylgruppe enthalten, zu verstehen. Ehrlich nimmt an, daß die großen Moleküle des Protoplasmas labile chemische Gruppen — Seitenketten — enthielten, die mit entsprechenden Gruppen von Arzneimitteln — deren Chemozeptoren — in Reaktion träten. Sobald dies geschieht, ist die Substanz am Protoplasma durch Wechselwirkung der Rezeptoren — Seitenkette einerseits, Chemozeptor andererseits — verankert. Nun erst übt die sogenannte toxophore Gruppe ihre Wirkung aus, die nun natürlich rein lokal ist. — Der Chemozeptor bedingt die Verteilung, die toxische Gruppe die Wirkung der Substanz. Entsprechend bewirkt beim Salvarsan der doppelt vorhandene ortho-Amidophenolozeptor die Verteilung, die Arsenobindung die Wirkung der Substanz. Man wird nun leicht versucht sein, anzunehmen, daß Amido- und Hydroxylgruppe eine feste chemische Bindung mit den entsprechenden Rezeptoren des Protoplasmas eingingen — daß etwa die Amidogruppe mit einer Aldehydgruppe unter Wasseraustritt kuppele. In diesem Sinne ist Ehrlich's Theorie nicht aufgestellt. Wir dürfen sie nur als Arbeitshypothese betrachten. Ehrlich beobachtete, daß bestimmte chemische Gruppen eine spezifische Verteilung von Substanzen bedingten. Welcher Art diese Verankerungsreaktion sei, war noch nicht festzustellen. Um seine Erfahrung in faßlicher Form darzustellen, stellte er die Chemozeptorentheorie auf, die aber von vielen im obigen Sinne mißverstanden worden ist.

Durch meine vorliegenden Untersuchungen hoffe ich einiges Licht in das Dunkel der Chemozeptorenreaktionen zu bringen.

Der ortho-Amidophenolozeptor des Salvarsans findet sich im Trypanblau wieder, allerdings in etwas anderer Gestalt. Die gleiche Wirkung wie im Salvarsan kommt hier dem peri-Amidonaphtholozeptor zu. Im Salvarsan standen —OH und —NH_2-Gruppe in ortho-Stellung am Benzolring, im Trypanblau in peri-Stellung am Naphthalinring. Die große Verwandtschaft dieser Chemozeptoren brauche ich hier nicht zu erörtern; dem Chemiker ist sie sofort ersichtlich. Meine erste

Aufgabe mußte es daher sein, zu ermitteln, ob dieser Chemozeptor tatsächlich die Verteilung des Trypanblaus bedinge.

Dazu dienten die auf Tabelle I zusammengestellten Farbstoffe.

Tabelle I.

1. H_2N, OH, NaO_3S, SO_3Na — N—N — CH_3, H_3C — N=N — OH, NH_2, NaO_3S, SO_3Na

Trypanblau.

2. NH_2, OH, NaO_3S, SO_3Na — N=N — N=N — OH, NH_2, NaO_3S

Diaminschwarz BH.

3. H_2N, OH, SO_3Na — N=N — SO_3Na — N=N — OH, NH_2, NaO_3S

Farbe No. 150.

4. OH, N=N, NH_2, NaO_3S — N=N — OH, H_2N, SO_3Na

Diaminviolett N.

5. OH, NH_2, NaO_3S, SO_3Na — N=N — N=N — NH_2, OH, SO_3Na, NaO_3S

Farbe No. 153.

6. OH, OH, NaO_3S, SO_3Na — N=N — CH_3, H_3C — N=N — NH_2, NH_2, NaO_3S

Farbe No. 154.

7. H_2N, OH, NaO_3S — N=N — CH_3, H_3C — N=N — OH, NH_2, SO_3Na

Chicagoblau R.

Hierbei zeigte sich, daß Farbe 2 vital färbte, während 3—6 diese Wirkung nicht mehr hatten. Ein absoluter Beweis für die Funktion des peri-Amidonaphtholozeptors ist aber hierdurch noch nicht erbracht. Einwandfrei wären die Versuche erst, wenn außer der Stellung der OH- und NH_2-Gruppen sich nichts im Molekül des Trypanblaus geändert hätte.

Einige allgemeine Gesichtspunkte lassen sich aber doch gewinnen. Gegen die Beweiskraft der vorliegenden Versuche sind zwei Einwände möglich.

1. Die Farben leiten sich bald vom Tolidin, bald vom Benzidin oder der Benzidinmonosulfosäure ab.

Ich stelle dem Trypanblau das Diaminblau 2B entgegen.

H_2N OH — N = N — [Biphenyl] — N = N — OH NH_2

NaO_3S SO_3Na NaO_3S SO_3Na

Diaminblau 2 B = Natriumsalz der Benzidin-disazo-bi-1.8-Amidonaphthol.3.6.disulfosäure.

Dieser Farbstoff unterscheidet sich in seiner Wirkung in nichts vom Trypanblau. Das Mehr oder Weniger von 2 —CH_3 ist ganz belanglos.

Die beigegebene Tabelle II zeigt weitere Farbstoffe, die sich paarweise gleichen und nur dadurch verschieden sind, daß sie sich vom Benzidin oder Tolidin ableiten. Ihre Wirkung wird nicht durch ein Mehr oder Weniger an 2 —CH_3 geändert. Brillantcongo G bleibt vitalfärbend auch als Brillantcongo R. Baumwollrot 4B wird auch durch Eintritt von 2 —CH_3 als Benzopurpurin 4B nicht zur Vitalfarbe. Positive und negative Eigenschaften bleiben demnach unverändert bestehen. Ein Vergleich der Benzidin- und Tolidinfarben ist somit gestattet.

Tabelle 2.

1.

8. N = N — [Biphenyl] — N = N

NH_2 H_2N

NaO_3S SO_3Na SO_3Na

Brillantcongo G.

9. N = N — [Biphenyl] — N = N

NH_2 H_2N

NaO_3S SO_3Na CH_3 H_3C SO_3Na

Brillantcongo R.

2.

10. NH_2 OH — N=N — N=N — OH NH_2

NaO_3S SO_3Na NaO_3S SO_3Na

Diaminblau 2 B.

11. NH_2 OH — N=N — N=N — OH NH_2

NaO_3S SO_3Na CH_3 H_3C NaO_3S SO_3Na

Trypanblau.

3.

12. NH_2 — N=N — N=N — NH_2

SO_3Na NaO_3S

Baumwollrot 4 B (ident. Congo).

13. NH_2 — N=N — N=N — NH_2

SO_3Na CH_3 H_3C NaO_3S

Benzopurpurin 4 B.

Ja man kann sogar noch weiter gehen. Tabelle III zeigt uns drei Farben, die sich vom Tolidin, vom para-para′-Diamido-diphenylharnstoff und vom para-para′-Diamido-Stilben ableiten. Alle drei Substanzen sind gute Vitalfarben. Der Vergleich ist einwandfrei, da die angekuppelten Naphthalinderivate stets die gleichen

Tabelle III.

14. NH_2 OH — N=N — N=N — OH NH_2

NaO_3S SO_3Na CH_3 H_3C NaO_3S SO_3Na

Trypanblau.

15. NH_2 OH — N=N — NH—C—NH — N=N — OH NH_2

NaO_3S SO_3Na O NaO_3S SO_3Na

Trypanviolett.

16. NH_2 OH — N=N — CH=HC — N=N — OH NH_2

NaO_3S SO_3Na NaO_3S SO_3Na

Stilbenvitalblau.

sind. Diese Betrachtungen sind für die Beurteilung der weiteren Resultate von Wichtigkeit. Wir können aus dem vorstehenden abstrahieren, daß wir *Derivate dieser Diamine vergleichen können, ohne uns jedesmal darum kümmern zu müssen, von welchem Diamin sich die Farbe ableitet.*

2. Der zweite Einwand, der gegen Schlußfolgerungen aus Tabelle I möglich wäre, ist der, daß außer Zahl und Stellung der OH- und NH_2-Gruppen sich auch Zahl und Stellung der SO_3Na-Gruppen geändert habe.

In einer früheren Arbeit (Arch. f. mikroskop. Anatomie Bd. 79) gab ich der Vermutung Ausdruck, daß die Sulfosäuregruppen in erster Linie dazu bestimmt wären, die Farben wasserlöslich und damit anwendbar zu machen. Bei dem damals nur geringen Farbmaterial mußte es bei Vermutungen bleiben. Obwohl ich jetzt über mehr als 200 Farbstoffe verfüge, ist es auch jetzt noch nicht möglich, ein klares Bild zu gewinnen. Folgendes aber läßt mich an meiner früheren Meinung festhalten:

Tabelle IV enthält Farbstoffe mit steigender Zahl der SO_3Na-Gruppen:

Benzopurpurin B	2 SO_3Na
Brillantcongo G und R . . .	3 SO_3Na
Trypanrot	5 SO_3Na

ferner

Vitalneuorange	4 SO_3Na
Farbe 121	6 SO_3Na.

Tabelle IV.

17.

N=N N=N
NH_2 H_2N
NaO_3S CH_3 H_3C SO_3Na

Benzopurpurin B.

18.

N=N N=N
NH_2 H_2N
NaO_3S SO_3Na CH_3 H_3C SO_3Na

Brillantcongo R.

19.

N=N N=N
NH_2 H_2N
NaO_3S SO_3Na SO_3Na

Brillantcongo G.

20.

N=N, NH$_2$, NaO$_3$S, SO$_3$Na, SO$_3$Na, N=N, H$_2$N, NaO, SO$_3$Na

Trypanrot.

21.

N=N, NaO$_3$S, NH$_2$, CH$_3$, H$_3$C, N=N, H$_2$N, SO$_3$Na

Diaminrot 3 B.

22.

N=N, NH$_2$, —CH=CH—, SO$_3$Na, NaO$_3$S, N=N, H$_2$N

Hessisch Purpur N.

23.

N=N, NaO$_3$S, N<H CH$_3$, NH—CO—NH, SO$_3$Na, NaO$_3$S, N=N, H H$_3$C>N, SO$_3$Na

Vitalneurot.

24.

N=N, NH$_2$, NH—CO—NH, SO$_3$Na, NaO$_3$S, NaO$_3$S, N=N, H$_2$N, SO$_3$Na

Vitalneuorange.

25.

N=N, NaO$_3$S, NH$_2$, NH—CO—NH, SO$_3$Na, NaO$_3$S, NaO$_3$S, N=N, H$_2$N, SO$_3$Na, SO$_3$Na

Farbe No. 121.

Alle Farbstoffe sind Vitalfarben. Entsprechend der Zunahme an SO_3Na-Gruppen ist auch die Löslichkeit erhöht. Besonders beweist dies die Reihe Benzopurpurin B — Trypanrot. Hier ist die ursprüngliche Stellung der im Benzopurpurin B von Anfang an vorhandenen 2 SO_3Na nicht verändert. Zunahme der SO_3Na-

Gruppen im Molekül befördert die Löslichkeit und beeinflußt das Vitalfärbungsvermögen günstig[1]).

Es fragt sich nun, ob das Vitalfärbungsvermögen bedingt ist durch eine bestimmte Stellung je einer SO_3Na-Gruppe in den Naphthalinringen zu NH_2-Gruppe und Azobindung. Auskunft über diese Frage suchte ich durch Verwendung von Hessisch Purpur N und Diaminrot 3B zu erhalten. Die Resultate mit letzterer Farbe sind zu ungewiß, als daß man exakte Schlüsse bereits ziehen dürfte.

Wir wissen jedoch, daß Diaminrot 3B schwerer wasserlöslich ist als Benzopurpurin B. Dies zeigt, daß die SO_3Na-Gruppe nicht nur durch die Zahl, sondern auch durch ihre Stellung den Löslichkeitsgrad der Farbe beeinflußt. Wesentlich klarer zeigen uns diese Verhältnisse Derivate der Harnstoffe. Die drei Farben 23, 24 und 25 der Tabelle 4 enthalten in Stellung C_6 keine SO_3Na-Gruppen. Außer den beiden im Stilben-Kern stehenden SO_3Na-Gruppen, stehen in den Naphthalinringen je 1 SO_3Na beim Vitalneuorange an C_5, bei Vitalneurot an C_7. Farbe 121 enthält je 1 SO_3Na an C_5 und C_7. Alle Farben sind Vitalfarben. Wir müssen demnach vermuten, daß auch das Diaminrot 3B wie Hessisch Purpur N durch Vermehrung der Zahl der SO_3Na-Gruppen ohne C_6 zu besetzen, zu einer guten Vitalfarbe werden würde.

Ganz übereinstimmend damit wird eine nicht vitalfärbende Substanz auch nicht durch Erhöhung der Zahl der SO_3Na-Gruppen zur Vitalfarbe; z. B. färbt:

OH, H_2N, 8, N=N, SO_3Na — N=N, OH, 8, NH_2, NaO_3S

Diaminschwarz RO

nicht vital. Ebensowenig vermag dies Farbe No. 150

OH, H_2N, 8, N=N, SO_3Na, SO_3Na — N=N, OH, 8, NH_2, NaO_3S

Farbe No. 150

obwohl diese 3 (gegen 2) SO_3Na enthält. Die Löslichkeit ist in der Tat sehr gestiegen, aber vitalfärbend wurde die Substanz trotzdem nicht.

---

[1]) Hierdurch findet die schon von Ehrlich (Berl. klin. Wochenschrift, 1907) geäußerte Anschauung ihre Bestätigung.

Obwohl das mir vorliegende Untersuchungsmaterial wohl noch nicht umfangreich genug ist, möchte ich doch der Vermutung Ausdruck geben: Die Sulfosäuregruppen bedingen in erster Linie (durch Zahl und Stellung im Molekül) die Wasserlöslichkeit der Farben. Nur hierdurch sind sie indirekt von Einfluß auf das Vitalfärbungsvermögen unserer Substanzen[1]).

Der exakte Nachweis dieser Tatsache — den ich mir vorbehalte — ist von großer Bedeutung. Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß zwischen Trypanblau und Salvarsan große Aehnlichkeit besteht. Ein tiefgreifender Unterschied liegt aber scheinbar in dem vollständigen Fehlen von SO_3Na-Gruppen im Salvarsan. Dieser Unterschied ist aber nur scheinbar. Daß SO_3Na nur die Löslichkeit der Farben in Wasser bedingt, geht wohl auch daraus hervor, daß eine Diaminfarbe, die diese Gruppen nicht besitzt, durch HCl gelöst werden kann, wenn sie NH_2-Gruppen enthält. Ein substantiver Baumwollfarbstoff ist in gleicher Weise baumwollfärbend, ob man ihn durch $—SO_3Na$ oder HCl in Lösung bringt. Diese beiden Möglichkeiten zur Auflösung werden oft benutzt. So ist

$$C_6H_5-N=N-C_6H_4.NH_2$$

Amidoazobenzol

in Wasser unlöslich. Löslich erhält man es in zwei Formen als

$$C_6H_5-N=N-C_6H_4.NH_2.HCl$$

Amidoazobenzolchlorhydrat

und als

$$NaO_3S.C_6H_4-N=N-C_6H_4.NH_2$$

Natriumsalz der Amidoazobenzolmonosulfosäure.

Das Salvarsan ist als Diamidodioxyarsenobenzol-dichlorhydrat im Handel und als solches wasserlöslich. Zur intravenösen Injektion wird es in alkalischer Lösung verwendet. Die Eigenschaft, in Alkalien löslich zu sein, verdankt es den Phenolgruppen. Die Sulfosäuregruppen können hier also entbehrt werden.

Ja nach folgenden Ueberlegungen erscheint ihre Einführung in das Salvarsan sogar unzweckmäßig:

Außer von Stellung und Zahl der SO_3Na-Gruppen ist die Löslichkeit auch abhängig von der Molekulargröße. So wird z. B.

---

[1]) Der Einfluß der SO_3Na-Gruppen auf die Lipoidlöslichkeit soll später berücksichtigt werden. Vergl. auch Ehrlich (Therapeutische Monatshefte, März 1887).

das vorhin angeführte Amidoazobenzol durch 1 SO_3Na viel leichter löslich als ein Tolidin-disazofarbstoff durch 2 SO_3Na. Salvarsan ist eine relativ kleinmolekulare Substanz gegenüber dem Trypanblau. Durch Einführung von SO_3Na in das Salvarsan würde dies wahrscheinlich zu leicht löslich sein. Damit würde aber seiner Wirkung geschadet werden. Diese Schädigung wäre eine indirekte, wie folgendes Beispiel zeigt:

Trypanblau färbt einige Stunden nach der Injektion bereits die Hautdecken blau. Vitalneuorange ist weit leichter löslich, und die Färbung wird bald nach der Injektion sichtbar. Noch viel schneller geht dies bei Farbe 121 Tabelle IV. Es ist aber Erfahrungstatsache, daß je schneller die Vitalfärbung eintritt, sie auch um so eher wieder verschwindet. Eine gar zu leicht lösliche Substanz wird zwar auch spezifisch verteilt, aber auch sehr schnell vom Körper eliminiert. Für ein Arzneimittel, das nach spezifischer Verteilung lokal seine Wirkung entfalten soll, ist ein Mittelweg daher am geeignetsten, damit es nicht entfernt wird, ehe es seine lokale Wirkung hat ausüben können.

Ehrlich hat auf diese Tatsache bei Monazofarben ebenfalls aufmerksam gemacht. Er bezeichnet Farbstoffe dieser Klasse, die ein oder mehrere SO_3Na-Gruppen enthalten als „Zellspringer". Ihre zu hohe Löslichkeit verhindert sie, ihrer Tendenz, sich abzulagern, zu folgen, wenn sie eine solche überhaupt besitzen.

Nach dieser Abschweifung, die die Einwände gegen die Beweiskraft unserer Versuche ventilieren sollte, komme ich zur Betrachtung der Funktion des „peri-Amidonaphtholozeptors" bezw. des „ortho-Amidophenolozeptors" zurück.

Zunächst noch einige Worte über die Auffassung, daß NH_2- und OH-Gruppe in rein chemische Reaktion mit Rezeptoren des Protoplasmas treten.

Bei der Untersuchung der Benzidinfarben auf ihre trypanozide Wirkung, wird von Nicolle und Mesnil angegeben, daß diese durch die NH_2-Gruppen ausgeübt werde. Nach der anderen Anschauung tritt NH_2 in chemische Bindung bei der Ablagerung. Es müßte also NH_2 einmal die Verteilung beeinflussen, dann aber in loco toxisch wirken. Das kann sie aber nur, wenn sie nicht fest mit einem Rezeptor verbunden ist. Ueber diese Rezeptoren ist schon viel geschrieben worden, viele Theorien arbeiten mit diesem Begriff, aber ihre Natur ist völlig unaufgeklärt. Bald sollen sie die Substanzen sehr fest gebunden halten, bald soll diese Bindung sehr labil sein. So findet man — oft in einer Arbeit — die widersprechendsten Eigenschaften diesen hypothetischen chemischen Gruppen zugeschrieben.

Aehnlich liegen die Verhältnisse beim Salvarsan. Die mit den Vitalfarben erhaltenen Resultate ließen vermuten, daß das Salvarsan an den gleichen Stellen abgelagert würde wie die Farben[1]). Wir versuchten daher diese Substanz nachzuweisen. Zuerst kam die Methode Abelin's zur Anwendung. Diese beruht auf einem Nachweis der Amidogruppen. Der Harn luetischer Personen, die mit 606 behandelt worden waren, wurde mit $HCl + NaNO_2$ versetzt, dann alkalisch gemacht und mit Resorcinlösung versetzt. War er salvarsanhaltig, so bildete sich ein orangeroter Farbstoff. Abelin weist selbst bereits auf die Mängel der Reaktion hin. Harn, der schon vor der 606-Injektion die Ehrlich'sche Diazoreaktion gab, ist nicht verwendbar. Ebenso unerwiesen sei es, ob das As noch in dem nachgewiesenen Körper enthalten, oder ob der menschliche Organismus nur verändertes Salvarsan ausscheide. Der Wert der Reaktion wird noch weiter dadurch herabgesetzt, daß Benda neuerdings nachwies, daß beim Diazotieren des Salvarsans das As aus der Verbindung abgespalten wird. Gemeinsam mit Herrn Herbert M. Evans M. D. (Baltimore, Johns Hopkins University) versuchte ich gleich nach dem Erscheinen der ersten Mitteilung Abelin's seine Reaktion zum Nachweis des 606 in den Zellen zu verwenden. Da die Versuche durchaus negativ verliefen, sehen wir von einer näheren Mitteilung ab.

Größere Aussicht bot der Nachweis des Salvarsans nach der Methode Ehrlich's. Auch diese bedient sich der Reaktionsfähigkeit der Amidogruppen. Paradimethylamidobenzaldehyd + Salvarsan geben einen gelben Farbstoff

HO As=As OH
$(CH_3)_2N$ C O H_2N N H_2 O C $N(CH_3)_2$
H H

der mit $HgCl_2$ eine gelbe unlösliche Hg-Verbindung gibt. Hata hat in Ehrlich's Laboratorium die Versuche damit durchgeführt. Mikroskopisch brauchbare Bilder erhält man wegen der geringen Salvarsanmengen auch hiermit nicht. Makroskopisch aber ist der gelbe Farbstoff zu erkennen. Ein Beweis, daß die Amidogruppe des in den Zellen gebundenen Salvarsans zu dieser Reaktion frei ist.

---

[1]) Sehr wahrscheinlich ist Salvarsan jedoch „Lipoidlöslich", sodaß seine Verteilung im Körper in manchen Punkten anders sein wird als die unserer Farben.

Diese ganzen Widersprüche lösen sich leicht, wenn man sich von der Anschauung der direkten chemischen Reaktion zwischen Chemozeptoren freimacht. Ebenso wie Nicolle und Mesnil konnte ich lange Zeit keine Beziehungen zwischen Vitalfärbungsvermögen und chemischer Konstitution auffinden. Während Tabelle I die Notwendigkeit des peri-Amidonaphtholozeptors darzutun scheint, bewiesen scheinbar die auf Tabelle V zusammengestellten Farben das gerade Gegenteil. Dianilblau R enthält keine NH_2-Gruppen, Benzopurpurin B zeigt keine Hydroxylgruppen

Tabelle V.

26. Trypanblau.

27. Dianilblau R.

28. Benzopurpurin B.

29. Vitalneuorange.

30. Vitalneurot.

31. Vitalneugelb.

ebenso wie Vitalneuorange und Vitalneurot. Im Vitalneurot ist sogar ein Wasserstoffatom der NH_2-Gruppe durch Methyl substituiert. Vitalneugelb endlich enthält in den Naphthalinkernen weder OH- noch NH_2-Gruppen.

Eine am Benzopurpurin B gemachte Beobachtung wies der weiteren Arbeit neue Wege. Als ich die erste Serie der Versuchstiere mit einer frischen Lösung unserer Farbe injiziert hatte, zeigten sie gute Vitalfärbung. Die folgenden Injektionen — mit der Vorratslösung — ergaben schlechte oder unsichere Resultate. Bei genauerem Zusehen stellte sich dann heraus, *daß die Farblösung zu einem Hydrogel geworden war und als solches schlecht resorbiert wurde.* Dazu kamen noch die Beobachtungen am Oxaminviolett:

H_2N (2), SO_3Na (7), $N=N$ (6), OH (5) — NaO_3S (7), NH_2 (2), $N=N$ (6), OH (5)

sowie den Farben 150, 153 und 154 (Tabelle I). Dieselben sind nicht vitalfärbend. Injiziert man 1% Lösung in die Bauchhöhle des Versuchstieres, so wird nicht nur nichts resorbiert, sondern man findet noch ein reichliches Exsudat und Farbniederschläge in derselben. Auch intravenöse Injektion ergab, daß durch die Gefäßwand fast nichts von der Farbe hindurchging. Ueber viele kleine Abweichungen und interessante Nebenbeobachtungen gehe ich hier hinweg, da sie uns vom chemischen Standpunkt aus nicht interessieren.

Durch die Resultate mit dem Benzopurpurin einmal auf die Wichtigkeit des *physiko-chemischen Charakters der Farblösungen* hingewiesen, verfolgte ich diesen Weg weiter. Die Frage nach Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Vitalfärbungsvermögen mußte jetzt in zwei Fragen gespalten werden. Einmal war zu untersuchen „*Welche Beziehungen bestehen zwischen chemischer Konstitution und physiko-chemischem Lösungscharakter der Farben?*“ Dann war festzustellen, „*Welcher Lösungszustand ist erforderlich, um die Substanzen zu Vitalfarben zu machen?*“

Da mir die Möglichkeit fehlte, die Lösungen in exakter Weise auf ihren physiko-chemischen Charakter zu prüfen, mußte ich mich zunächst auf die Hydrogelbildung beschränken, und die Lücken so weit wie möglich durch Diffusionsbeobachtungen und

Literaturstudium auszufüllen suchen. Wie weit mir dies gelungen ist, mögen folgende Zeilen zeigen.

Der Vergleich von Benzopurpurin B mit Diaminrot 3B und Hessisch Purpur N zeigt, daß alle drei Substanzen Hydrogele bilden können. Doch ist ihr Verhalten etwas verschieden. Diaminrot 3B bildet ein Hydrogel bereits in schwächerer Konzentration als Benzopurpurin B. Damit steht in Einklang, daß ersteres viel schlechter Vital färbt, als letzteres. Bei allen drei Substanzen steht die Azobindung in C_1 die NH_2-Gruppe in C_2. Tauscht man diese Gruppen um, so kommt man zu dem Suspensionskolloid Congorot, das nicht mehr vital färbt. Seine Formel ist

NH_2 — N=N — N=N — H_2N

SO_3Na — NaO_3S

Congo.

Durchaus parallel damit geht das Verhalten der OH-haltigen Farben. Leider besitze ich einen dem Benzopurpurin B entsprechenden Farbstoff nicht. Doch genügt die Betrachtung des Dianilblau 4R vollständig.

OH OH — N=N — N=N

NaO_3S — SO_3Na — HO — SO_3Na

Dianilblau 4R.

Am Trypanblau, Diaminschwarz BH und Farbe 150 (siehe Tabelle I) sehen wir, daß eine positive Seite genügt, die Substanz zur Vitalfarbe zu machen, wenn die negativen Eigenschaften der anderen Seite nicht überwiegen[1]). Dianilblau 4R enthält links, die im Dianilblau R (Tabelle V) zweimal vorhandene schwach positive Seite. Löst man beide Farben in gleicher Konzentration, so bildet 4R ein Hydrogel, R hingegen nicht. Die Fähigkeit zur Gel-Bildung ist also an die rechte Seite geknüpft. Das beweist exakt das

---

[1]) „Positiv“ wird eine Seite genannt, wenn sie dem Farbstoff den Kolloidcharakter verleiht, der ihn zur Vitalfarbe macht. „Negative“ Seiten verleihen diesen Charakter dementsprechend den Farblösungen nicht.

OH OH N=N N=N OH

NaO_3S SO_3Na CH_3 H_3C NaO_3S

Dianilblau 2R[1]).

Diese Substanz bildet kein Hydrogel unter den gleichen Bedingungen und färbt auch nicht mehr vital. Aus der Literatur geht hervor, daß das Azoblau ein Suspensionskolloid ist. Es färbt nicht vital.

OH N=N N=N OH

SO_3Na CH_3 H_3C NaO_3S

Azoblau.

Wir haben hier zwei Farbreihen, an denen genau das gleiche zu beobachten ist. Die Azobindung an C_1, Amino- oder Hydroxylgruppe an C_2 macht die Farben zu hydrophilen Kolloiden. Umkehrung der Stellung läßt sie zu Suspensionskolloiden werden. Wie das zu erklären ist, vermag ich nicht anzugeben. Von Wichtigkeit ist noch das Verhalten von Zahl und Stellung der SO_3Na-Gruppe. Entsprechend unseren früheren Betrachtungen ist zu vermuten, daß sie nur die Löslichkeit viel oder wenig erhöhen. Hierdurch sind sie *indirekt* von Einfluß auf den physikochemischen Charakter der Lösungen. *Prinzipielle Aenderungen — etwa daß sie ein Suspensions- in ein Hydrophilkolloid verwandeln — vermögen sie im Farbmolekül nicht zu geben.* Ich verweise auch auf Tabelle IV und auf den Vergleich von Diaminschwarz RO mit Farbe No. 150.

Auf dieses Material gestützt, glaube ich sagen zu können, *daß nicht vitalfärbende Substanzen Suspensionskolloide sind. Dagegen vermag dies ein hydrophiles Kolloid.* Hier ist aber eine Einschränkung geboten. *Der Grundcharakter der Farblösung ist durch eine bestimmte Stellung der*

---

[1]) Nach einer brieflichen Mitteilung von Herrn Dr. *Evans* erhielt er mit dem Dianilblau 2R Vitalfärbung. Die aus der Konstitution *dieser* Farbe gezogenen Schlüsse sind daher mit Vorsicht aufzunehmen. In den Ergänzungen zu dieser Arbeit werden auch mögliche Versuchsfehler eingehend erörtert werden.

chromophoren zur auxochromen Gruppe gegeben. Sekundär kommt auch Zahl und Stellung der Sulfosäuregruppen in Frage. Dieselben erhöhen die Löslichkeit der Farben und drängen damit die Neigung zur Gel-Bildung zurück. Auf den physiko-chemischen **Grundcharakter** der Lösungen sind sie ohne Einfluß.

Daß hiermit alle irgend möglichen Einflüsse der Konstitution auf den physiko-chemischen Charakter noch lange nicht erschöpft sind, bin ich mir wohl bewußt. Wir haben hier nur einige Teile der Farbmoleküle variiert ohne den Grundstock — das „Chromogen" — wesentlich zu verändern. Von Wichtigkeit ist dieses aber zweifellos auch. Ich will nur ein Beispiel anführen. Benzidinfarben und Derivate des Harnstoffs wurden von gleicher Wirkung gefunden. Ich erinnere an Trypanblau und Trypanviolett. Das Violett ist nun weit schneller vitalfärbend als das Blau. Der Grund ist darin zu suchen, daß das Trypanviolett weit diffusibler als das Blau ist.

Diese Betrachtung ist vielleicht auch für die Theorie von der Arzneifestigkeit von Wert. Im pharmakologischen Teil werde ich darüber zu berichten haben. Hier möchte ich nur darauf hinweisen, daß Nicolle und Mesnil die diffusiblere Verbindung zur Recidiv-Behandlung verwenden.

Fast vollständig mit den von mir gefundenen Tatsachen stimmen die Befunde Hoeber's an der Froschniere überein. Er sagt „diejenigen Farbstoffe, welche von den Epithelien nicht aufgenommen werden, erweisen sich sämtlich durch den Mangel an Diffusionsvermögen, durch die Empfindlichkeit gegen Elektrolyte und durch das ultramikroskopische Bild ihrer Lösungen als Suspensionskolloide". „Aufgenommen werden sämtliche echt gelöste und halbkolloide Farbstoffe, ebenso diejenigen Farbstoffe, welche an die hydrophilen Kolloide erinnern, insofern als sie einerseits nicht diffundieren, aber sehr elektrolytbeständig sind und dem ultramikroskopischen Bilde nach echte Lösungen bilden."

Ueber orientierende physikalisch-chemische Untersuchungen und Messungen werde ich später berichten.

Die aus dem bis jetzt vorliegenden Untersuchungsmaterial mit einiger Wahrscheinlichkeit zu ziehenden Schlüsse wären also:

Das Vitalfärbungsvermögen einer Substanz ist nur indirekt abhängig von der chemischen Konstitution. Diese bedingt einen bestimmten physiko-chemischen Charakter der Farblösungen durch den die Substanz resorbierbar wird.

Damit aber ist die Frage noch nicht erledigt. Es ist nun festzustellen, wie die Farben in die Zellen gelangen und wie sie dort abgelagert werden.

In die Zelle kann die Farbe nur auf dem Wege der Diffusion durch die Zellmembran gelangen. Damit aber sind wir vor die alte noch in keiner Weise entschiedene Streitfrage der Physiologen von der Konstitution der Zellmembran gestellt. Ich wäre hier fast ganz auf die Diskussion von Theorien angewiesen und will, da mein experimentelles Material exakte Schlüsse nicht aufzustellen erlaubt, nur einige Tatsachen anführen. Lipoidlöslich sind unsere Farben nicht. Da alle Sulfosäurefarbstoffe sind, war dies zu erwarten. Versuche mit Lecithin- und Cholesterin-Terpentinöllösungen (nach Ruhland) zeigten dies auch für meine Farben. Einige Diffusionsversuche gegen destilliertes Wasser ergaben Resultate, die mit dem vorhin über die Kolloidnatur der Lösungen Gesagten in Uebereinstimmung sind.

Die Ablagerung der Farben könnte bedingt sein durch zwei verschiedene Möglichkeiten:

1. Nur die Zellen zeigen Vitalfärbung, in die unsere Farben überhaupt gelangen können.

2. Die Vitalfarben gelangen in alle Zellen, zeigen aber nur dort Ablagerung in Granulaform, wo dies durch einen Reaktionskörper des Protoplasmas möglich ist.

Nach unseren Beobachtungen liegt das Richtige wohl in der Mitte. Zweifellos gibt es Zellen, welche mit einer exquisiten Lipoidmembran versehen sind, die unseren Farben den Eintritt verwehrt. Der Eintritt der Vitalfärbung ist hier durch die Membran verhindert, gleichgültig ob das Protoplasma der Zellen den notwendigen Reaktionskörper enthält oder nicht. Dahin möchte ich die Nervenzellen und roten Blutkörperchen rechnen. (Zur genaueren Orientierung über die Konstitution der Zellmembran möchte ich ganz besonders Hoeber's ausgezeichnetes Werk „Die physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe", III. Aufl., Leipzig 1911, empfehlen.)

Ist die Farbe aber einmal in das Innere einer Zelle gelangt, so wird nun festzustellen sein, wie sie dort abgelagert wird. Ich habe bereits in der Einleitung darauf aufmerksam gemacht, daß

wir bei der Vitalfärbung zwei verschiedene Arten der Zellfärbung durch das Trypanblau unterscheiden müssen. Am besten ist dies auf der beigegebenen Abbildung des Epithelkörperchens (Fig. II) zu erkennen. Die Epithelzellen zeigen feine hellblaue Tröpfchen im Protoplasma, dagegen enthalten einzelne Zellen des bindegewebigen Gerüstes der Drüse tiefblaue Granula. Analogien mit der Hypophyse, Nebenniere etc. ließen mich vermuten, daß die hellblaue Färbung eine Farbanreicherung in Sekrettröpfchen sei. Die tiefblaue Färbung ist hingegen das, was wir beim Trypanblau und seinen Verwandten „Vitalfärbung" nennen. Ebenso wie diese Bindegewebszellen zeigen die anderen vitalfärbbaren Zellen des Tierkörpers tief dunkelblaue Granula. Diese Beobachtung der verschiedenen Färbung beweist aber, daß die Farben auch in Zellen kommen, ohne hier dunkelblaue Granula bilden zu können. Hierzu muß also noch ein Körper in Betracht kommen, der im Zellprotoplasma vorhanden ist. Die hellgefärbten Epithelzellen enthalten ihn nicht, während er in den dunkelblau granulierten Zellen enthalten ist. Ich will ihn Reaktionskörper nennen, in der Absicht, nicht durch einen neuen Namen für einen Protoplasmabestandteil neue Verwirrung anzurichten.

Im folgenden werde ich Beweise für seine Existenz und Anschauungen über den Reaktionsmodus desselben beizubringen haben. Bei der Betrachtung der Form der Farbgranula müssen wir kurz die Frage der Protoplasmagranula streifen. Das ist nun wieder ein alter Streitpunkt der Anatomen, ein Streit, der gerade jetzt im Vordergrund des Interesses steht. Auch diese Frage hier aufzurollen, ist unmöglich. So führe ich nur eigene Beobachtungen an: An der lebenden vitalfärbbaren Zelle und auch der mit Formol oder Müller-Formol fixierten waren Granula irgend welcher Art bis jetzt nicht nachzuweisen. Diese werden nur durch „vitale Färbung" sichtbar. Dabei ist interessant, daß langsam diffundierende Stoffe feine gleichmäßige Körnchen im Protoplasma ergeben. Je schneller die Farben diffundieren, desto unregelmäßiger und klumpiger werden die Granula. Mit den Harnstoffderivaten konnte ich sogar solche von viereckiger Form erzeugen. Ja es gelingt durch kombinierte Anwendung von langsam und schnell diffundierenden Farben feine runde und große viereckige Granula in einer Zelle hervorzubringen. Von Färbung präformierter, aber optisch nicht erkennbarer Granula kann also wohl keine Rede sein. Dem Einwurf, daß unsere Methode also „Kunstprodukte" schaffe, muß ich jedoch begegnen. Diese Art der Vital-

färbung verrät uns die Anwesenheit eines spezifischen Reaktionskörpers, ob derselbe homogen im Protoplasma verteilt ist oder Granula bildet, ist ziemlich belanglos und nur für den Anatomen, der sich mit der Struktur der Materie befaßt, von Interesse. Auch die Behauptung, daß eine Zellschädigung vorliege, läßt sich verneinen. Wir können die Tiere monatelang vitalgefärbt erhalten, ohne etwas anderes wie ganz geringe Abmagerung als Schädigung beobachten zu können.

Beweisend für die Anwesenheit eines Reaktionskörpers sind folgende Punkte:

1. Man färbt ein Tier vital, indem man es in bestimmten Zeitabständen mit immer neuen Quantitäten von Farblösungen injiziert. Spritzt man hingegen ein größeres Quantum, als die gerade bei einer Injektion ertragene Dosis beträgt, ein, so geht das Tier zugrunde. So töten 2 ccm 1% ige Trypanblaulösung eine Maus, in einer Sitzung injiziert, in kurzer Zeit. Im Laufe von vier Monaten aber kann man 16 ccm in toto einem Tier (Maus) successive einverleiben. Zwar wird in den Intervallen Farbe durch Niere und Leber abgeschieden, aber doch nur ein Bruchteil, sonst wäre ein „Hochtreiben" in der Färbung nicht möglich. Es muß sich also neuer Reaktionskörper in der Zwischenzeit bilden.

Hieraus scheint mir ferner hervorzugehen, daß die Farbablagerung keine Farbausflockung durch Elektrolyte ist, wozu der Kolloidcharakter der Farben auch wenig geeignet scheint.

2. Wird eine vitalgefärbte Maus trächtig, so wandert der Farbstoff aus den Zellen der Haut und anderen Organen aus und färbt Zellen des Uterus etc. intensiv, wie Goldmann in seinen Untersuchungen feststellte. Das ist — da die Zellen nicht zum Uterus wandern — nur möglich, weil der Reaktionskörper gelöst dorthin geht und hier abgelagert wird. Die Farbe wird frei, kommt in die Blutbahn und reagiert wieder mit dem im Uterus deponierten Reaktionskörper. Das deutet auch darauf hin, daß dieser Reaktionskörper im tierischen Haushalt eine wichtige Rolle spielt.

3. Eine weitere Beobachtung Goldmann's hat gezeigt, daß eine Zerstörung des Reaktionskörpers eine Abscheidung der Farbe aus der Zelle zur Folge hat. Die bei dieser Zersetzung entstehenden Stoffe lassen ihn schließen, daß der Reaktionskörper eine Fett-Eiweißverbindung ist.

Ich habe mit der gütigen Unterstützung von Herrn Professor Röhmann, dem ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen möchte, Versuche mit den verschiedensten

Eiweißkörpern gemacht, um die Farbgranula in vitro zu erzeugen. Solche zu erhalten, ist mir nie gelungen. Aus Goldmann's Beobachtungen geht hervor, daß ich wohl die geeigneten Körper nicht verwendet habe. Ob sie überhaupt zu erhalten sind, erscheint recht fraglich.

Zum Schluß ist nun noch zu eruieren, welcher Natur die Reaktionsart zwischen Farbe und Reaktionskörper ist.

Hier sind drei Anschauungen möglich. Der Prozeß kann ein rein physikalischer, ein physiko-chemischer oder ein rein chemischer sein.

Ich führe zunächst wieder Beobachtungen an. Injiziert man z. B. einer Maus am ersten Tage 0,5 ccm 1% ige Trypanblau-Lösung, am folgenden ebensoviel 1% ige Vitalneurot-Lösung, und untersucht das Tier am dritten Tage mikroskopisch, so findet man rote und blaue Granula in einer Zelle. Käme Adsorption in Frage, so wären violette Granula zu erwarten gewesen. Diese Anschauung findet sich im gleichen Präparat bestätigt. Mit Trypanblau erhält man stets eine hellblaue Färbung der elastischen Fasern im lebenden Tier, mit Vitalneurot erscheinen dieselben in einem rosa Ton. Diese Färbung ist Adsorption, da bei Kombinationsversuchen die Fasern violett sind. Parallelversuche mit Baumwollproben bestätigen dies und bieten in der Färbung mikroskopisch das gleiche Bild wie die elastischen Fasern. Daß Adsorption bei der Vitalfärbung nicht vorliegen kann, beweisen die Betrachtungen über den Reaktionskörper einerseits, andererseits aber auch folgende Ueberlegung: Beim „Hochtreiben" der Tiere nimmt nicht die Intensität der Granulafärbung zu, sondern die Zahl der Granula. Man könnte den obigen Kombinationsversuchen den Vorwurf machen, daß in der Pause von einem Tage neue Granula gebildet worden seien und doch physikalische Prozesse vorlägen. Derselbe ist unbegründet. Injiziert man in einer Sitzung 0,5 Trypanblau + 0,5 Vitalneurot, so entstehen ebenfalls blaue und rote Granula in einer Zelle. Der Vorgang ist so zu erklären, daß das leichter diffusible Rot vorauseilt und rote Granula bildet. Später folgt das Trypanblau, das nun blaue Granula erzeugt. Der Versuch war jedoch von anderen Gesichtspunkten aus vorgenommen. Bei gleichzeitiger Injektion hatte ich das Auftreten violetter Granula erwartet. Dies scheitert daran, daß die Farben verschieden schnell diffundieren. Es geht also wohl folgender Prozeß vor sich:

Phase I: Vitalneurot-Wirkung . . . . . . rote Granula
Phase II: Vitalneurot + Trypanrot-Wirkung violetteGranula
Phase III: Trypanblau-Wirkung . . . . . . blaue Granula.

Mit Sicherheit sind die violetten Granula nicht zu erkennen, da das Blau zu intensiv ist. Gegenüber dem vorigen Versuch erscheint die Zahl der roten Granula jedoch deutlich vermindert, soweit das nach subjektiver Schätzung zu beurteilen ist. Ueber weitere Kombinationsversuche werde ich zu berichten haben.

Daß physikalische Prozesse bei der Farbablagerung maßgebend sind, möchte ich nach allem unbedingt verneinen.

Die früheren Betrachtungen über Existenz und Charakter des Reaktionskörpers sowie der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Vitalfarbenlösungen scheinen auch physiko-chemische Vorgänge auszuschließen.

Wir sind also vor die Frage gestellt, wie reagieren Farbe und Reaktionskörper chemisch miteinander?

Ich konnte beweisen, daß Farben mit den verschiedensten Chemozeptoren in gleicher Weise mit demselben Reaktionskörper des Protoplasmas reagieren, und bitte daraufhin Trypanblau, Trypanrot, Vitalneurot, Vitalneugelb nochmals zu vergleichen. Dieser Reihe ist noch das Ribbert'sche Lithionkarmin und das Isaminblau, anzufügen. Isaminblau (identisch Pyrrolblau) ist ein chemisch genau bekannter Triphenylmethanfarbstoff, über den — sowie über dessen Verwandte — die Untersuchungen noch nicht beendet sind. Hier sei nur gesagt, daß vermutlich ähnliche Verhältnisse wie bei den Diaminfarben maßgebend sind, natürlich bezogen auf die chromophore Gruppe dieser Farbreihe.

Das Lithionkarmin ist ein hydrophiles Kolloid, dessen färbende Grundlage Karminsäure = Methyl-dioxy-α-Naphthochinonhydrat ist. Versuche mit ähnlichen Lösungen von Chinonen sind bereits im Gange.

Es ist immerhin auffällig, daß alle positiven Farben ihre passenden Chemozeptoren stets nur in den den Reaktionskörper enthaltenden Zellarten finden. Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich die Ansicht ausspreche, daß alle diese Chemozeptoren auf einen einzigen zurückzuführen sind, der allerdings etwas anderer Natur sein muß, als man bisher annimmt.

Exakte Beweise vermag ich noch nicht zu liefern, möchte aber die Aufmerksamkeit auf die Theorie von Werner-Zürich von der Konstitution komplexer Salze lenken. Hier funktioniert z. B. das Kobalt als Mittelpunkt eines Komplexradikales und es ist immerhin auffällig, daß die an dasselbe gebundenen Komplexradikale in ihrer Wirkung auf das Co die Farbe der Verbindungen bedingen. Es werden daher das Co als Chromophor, die Komplex-

radikale als auxochrome Gruppen aufgefaßt. Zudem steht die Wirkung der verschiedenen auxochromen Komplexradikale auf das chromophore Co in Parallele zu der Wirkung der auxochromen Gruppen der organischen Farben auf deren Chromogene. Man hat diese Tatsache benutzt, um das Wesen der Farblacke zu erklären. Es erscheint mir nicht ausgeschlossen, daß wir in den Vitalgranulis Farblacke komplexer Natur aus Farbe und Reaktionskörper vor uns haben — eine Definition, die vielleicht das scheinbar oft sich Widersprechende, der Verteilung, Ablagerung und Verhalten der Vitalfarben und gewisser chemotherapeutischer Substanzen zu erklären im stande ist.

Vielleicht trägt diese Arbeit dazu bei, gewisse Widersprüche der Ehrlich'schen Theorie — wie das Morgenroth in den „Therapeutischen Monatsheften" hervorhebt — zu lösen:

„Ehrlich's Anschauungen von den Chemozeptoren seien bis auf weiteres nur schwer in Beziehung zur engen Verwandtschaft von Arsen- und Farbwirkung zu bringen."

Außer über Ergänzungen zur vorliegenden Arbeit, werde ich später über pharmakologische Wirkung, Arzneifestigkeit und die Theorie vom Organotropismus und Parasitotropismus zu berichten haben. Hervorheben möchte ich noch, daß die pharmakologische Wirkung der einmal abgelagerten Substanzen allein auf rein chemischen Reaktionen zu beruhen scheint.

Herrn Professor Gadamer, der mich mit Anregung, Rat und Belehrung stets in der liebenswürdigsten Weise unterstützte, bin ich zu größtem Danke verpflichtet. Ebenso erlaube ich mir Herrn Geheimrat Küttner, in dessen Klinik die physiologischen Versuche ausgeführt wurden, für sein liebenswürdiges Interesse und die Liberalität, mit denen er mir die Mittel des Instituts zur Verfügung stellte, ergebenst zu danken.

Zu danken habe ich ferner den verschiedenen Farbwerken, die mir Muster ihrer Präparate zur Verfügung stellten. Besonders wurde die Arbeit durch die Hilfe von Herrn Dr. Hollborn, Inhaber der Firma Dr. G. Grübler & Co., gefördert, der mit unermüdlicher Freundlichkeit meine kompliziertesten Wünsche erfüllte.

Die hier aufgeführten Farbstoffe können sämtlich von der Firma Dr. G. Grübler & Co., Leipzig, bezogen werden.

Fig. I. Knochenmark (Kaninchen). Vitalgefärbt mit Trypanblau. Fixiert in 10% Formaldehyd. Gegenfärbung des fixierten Schnittes mit Alaunkarmin. Nur die blauen Zellen sind vital gefärbt.

Fig. II. Epithelkörperchen (Kaninchen). Vital gefärbt mit Trypanblau. Fixiert in 10% Formaldehyd. Gegenfärbung des fixierten Schnittes mit Alaunkarmin. *B* reaktionskörperhaltige Bindegewebszellen. *E* Epithelzellen mit hellblau gefärbten Sekrettröpfchen.

Literatur-Verzeichnis.

Abelin, Münch. med. Wchschr. 1912, No. 2. — Andreew, Virchow's Archiv 1911, Bd. 204, H. 3 und ibid. Bd. 205, p. 263. — Bechhold, Die Kolloide in Biologie und Medizin, Dresden 1912. — Benda, Berichte 44, No. 16, No. 17, No. 18. — Benda und Bertheim, Berichte 44, No. 17. — Benda und Kahn, Berichte 41, p. 1672. — Bernthsen, Lehrbuch d. organ. Chemie 1909. — Bertheim, Berichte 43, p. 536 u. 44, No. 15. — Bertheim und Benda, Berichte 44, No. 16. — Bouffard, Annal. de l'Instit. Past. 1906, T. XX., H. 7. — Browning, Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1908, XII., p. 181. — Chaussy, Inaugural-Dissertation, Zürich 1909. — Ehrlich, P., Aus Theorie u. Praxis der Chemotherapie, Leipzig 1911, und Vortrag auf der 83. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte, Karlsruhe 1911. — Ehrlich, P. und Bertheim, Berichte 44, No. 9. — Claudio Fermi, Centralblatt f. Bakt. 1909, Bd. 52, p. 574. — S. Fränkel, Arzneimittel-Synthese, III. Aufl., Berlin 1911. — Friedberger und Masuda, Therap. Monatshefte 1911, H. 5. — Gaebel, Arch. d. Pharm. 1911, Bd. 249, H. 1. — Georgewitsch, Lehrb. d. Farbchemie, III. Aufl. — Goldmann, Bruns Beiträge z. klinischen Chirurgie 1909, 1911, 1912, Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch., Erlangen 1910 und Zentralblatt f. Chirurgie 1912, H. 1. — Graeper, Archiv f. Entwickl. Mechanik. 1911, Bd. 33. — Hoeber und Königsberg, Pflüger's Archiv, 1905, Bd. 108. — Hoeber, Physik. Chemie der Zelle und der Gewebe, Leipzig 1911, III. Aufl. — Ley, Ztschr. angew. Chemie 1907, Bd. 20, p. 1303. — Mamlock, Stereochemie 1907. — Masuda, Ztschr. f. exp. Pathd. u. Therapie 1911, Bd. 9. — Morgenroth, Therap. Monatshefte 1912, Bd. 26, H. 2, p. 95. — Moro und Sthemann, Münch. med. Wchschr. 1909. — Nicolle et Mesnil, Annal. de l'Instit. Pasteur 1906, T. XX., H. 6 u. 7. — Nietzky, Chemie d. organ. Farbstoffe IV. Aufl. — Nuttall, Proc. of the Royal Soc. 1909, Bd. 81, p. 549. — Pauli und Rohna, Hofmeister's Beitr. 1902, Bd. 2, 1. — Ribbert, Ztschr. f. allgem. Physiol. 1904, Bd. 4. — Ritter, Deutsch. med. Wchschr. 1912. — Rost, Arch. d. ges. Physiol. 1911, Bd. 137. — Ruhland, Jahrb. f. wiss. Botanik 1908, Bd. 46, 1. — Schaefer, in Handwörterbuch der Naturwissenschaften, herausg. v. Teichmann, 1912, I., p. 41. — Schlecht, Ziegler's Beiträge 1907, Bd. 40. — Schmidt, Lehrb. der pharm. Chemie, IV. Aufl., 1901. — Schulemann, Archiv f.

mikrosk. Chemie 1912, Bd. 79 und Berlin. kl. Wchschr. 1912. — Schultz und Julius, Tabellarische Uebersicht der künstlichen organ. Farbstoffe, IV. Aufl., Berlin 1902. — Stümpke, Deutsche med. Wchschr. 1912. — Weil, Die akute freie Peritonitis in Ergebnisse d. Chirurgie u. Orthopädie, herausg. von Payer und Küttner, Bd. 2, 1911. — Werner, A., Lehrb. d. Stereochemie 1904, Ber. 40, 1907, p. 15 und Ann. 1911, Bd. 386, H. 1 u. 2. — Zaretzky, Virchow's Archiv 1910, Bd. 201, p. 25.

Genauere Literatur zu den einzelnen Kapiteln siehe bei: Abelin, Benda, Goldmann, Hoeber, Ley, Schulemann, Schultz und Julius, Weil und Werner.

Wenn ich es unternommen habe, über Untersuchungen mit Diamin-Farben im vorhergehenden zu berichten, obwohl viele der genannten Farbstoffe zum Teil bereits von Nicolle und Mesnil und vor allem von Ehrlich untersucht worden sind, so geschah dies unter der Erwägung, daß Nicolle und Mesnil das „Vitalfärbungsvermögen" nicht zum Hauptgegenstand ihrer Untersuchungen gemacht hatten, von Ehrlich (Berliner klinische Wochenschrift 1907, S. 235) dagegen genauere Angaben über dieses Thema (besonders mit Rücksicht auf chemische Konstitution) nicht publiziert worden sind.

Ich werde vielleicht demjenigen, der sich mit ähnlichen Untersuchungen befaßt hat, wenig Neues gesagt haben, wenn sich auch möglicherweise mancher „neue und neueste" Farbstoff in meiner Sammlung findet. Trotzdem glaube ich meine Publikation damit rechtfertigen zu können, daß ich durch möglichst exakte Angaben — besonders der Konstitutionsformeln — auch weitere Kreise zu ähnlichen Untersuchungen auf diesem interessanten Gebiete anregen möchte.

Ueber das Quecksilberoxycyanid.

Von E. Rupp und S. Goy.

III. Mitteilung.

(Eingegangen den 29. IV. 1912.)

Umsetzung mit Säuren.

Mercuricyanidsulfat: $HgCy_2.HgSO_4.5\,H_2O$.

Quecksilberoxycyanid wird von verdünnter Schwefelsäure leicht gelöst. Beim Einengen der Lösung ohne Anwendung von Wärme erhält man derbe seidenglänzende Nadeln, welche in der Wärme verwittern und im Wasser unter Abscheidung von basischem Mercurisulfat teilweise in Lösung gehen. Es liegt eine Doppelverbindung von Mercurisulfat und Cyanid vor, wie sie auch durch Zusammenkrystallisieren der Komponenten gewonnen wird.

Eine Lösung von 7 g Oxycyanid in 20 ccm 10%iger Schwefelsäure wurde nach dem Filtrieren im Vakuumexsikkator auf die Hälfte eingedunstet. Die abgeschiedenen Krystalle wurden, da sie sich mit Wasser gelb färbten, mit verdünnter Essigsäure gewaschen und an der Luft getrocknet.

0,2388 g erforderten bei der jodometrischen Cyanbestimmung 14,7 ccm $^n/_{10}$ J.

0,574 g lieferten 0,4168 g HgS, 0,5407 g = 0,394 g HgS.

0,6387 g Substanz verloren bei 100° an Gewicht 0,099 g.

	Gefunden:	Berechnet für $HgCy_2.HgSO_4.5\,H_2O$:
Cy	8,02	8,15%
Hg	62,62—62,81	62,7%
H_2O	14,47	14,1%

Der beim Behandeln der Krystalle mit Wasser oder beim Lösen von Quecksilberoxycyanid in einer ungenügenden Menge von Schwefelsäure entstehende gelbe Bodenkörper erwies sich qualitativ als cyanfrei. Die Quecksilberbestimmung in abfiltrierten und getrockneten Proben desselben ergab 82,6% Hg (0,3618 g Substanz = 0,3473 g HgS).

Der berechnete Quecksilbergehalt für Turpet, $HgSO_4.2\,HgO$, beläuft sich auf 82,43%.

Die vom Bodenkörper abfiltrierte Lösung lieferte beim Einengen im Vakuumexsikkator die charakteristischen Nadeln des Quecksilbercyanids, die sich ebensowohl qualitativ wie durch eine jodometrische Cyanbestimmung als solches zu erkennen gaben.

0,196 g erforderten 31,12 ccm $^n/_{10}$ J = 20,7% Cy. Berechnet für $HgCy_2$ = 20,64%.

Quecksilberoxycyanid setzt sich also mit verdünnter Schwefelsäure zu einem mit 5 Mol. Wasser krystallisierenden Mercuricyanidsulfat um:

$$HgCy_2.HgO + H_2SO_4 = HgCy_2.HgSO_4 + H_2O.$$

Durch Wasser wird dasselbe unter Bildung basischen Sulfats (Turpet) zerlegt.

$$3\,HgCy_2HgSO_4 + H_2O = 3\,HgCy_2 + HgSO_4.2\,HgO + 2\,H_2SO_4.$$

Durch heiße oder konzentrierte Säuren wird das Cyanidsulfat in der für Quecksilbercyanid charakteristischen Weise unter Abspaltung von Cyanwasserstoff mehr oder weniger vollständig zerlegt. Dasselbe Mercuricyanidsulfat erhält man durch Krystallisation äquimolarer Mengen von Quecksilbercyanid und Sulfat aus verdünnter schwefelsaurer Lösung. Die Zusammensetzung des Doppelsalzes bleibt dieselbe, gleichgültig, ob die eine oder andere Komponente im Ueberschuß ist.

10 g Mercurisulfat ($^1/_{30}$ Mol.) und 8,4 g Quecksilbercyanid ($^1/_{30}$ Mol.) wurden in 20 ccm 7%iger Schwefelsäure gelöst. Aus der filtrierten Lösung schieden sich nach dem Einengen 10 g derbe, silberglänzende Nadeln aus, welche sich mit Wasser gelb färbten und darum mit verdünnter Essigsäure gewaschen wurden. Die lufttrockene Substanz lieferte auf $HgCy_2.HgSO_4.5\,H_2O$ berechnet, folgende Analysenwerte:

0,1982 g = 12,2 ccm $^n/_{10}$ Jod = 8,01% Cy, berechnet 8,15%.

0,5192 g = 0,378 g HgS = 62,88% Hg, berechnet 62,7%.

2,3572 g = 0,3439 g Gewichtsverlust bei 100° = 14,59% H_2O, berechnet 14,1%.

Aus einer Lösung von 1 Mol. Cyanid und 2 Mol. Sulfat krystallisierte dasselbe Cyanidsulfat neben reichlichen Krystallwarzen unveränderten Sulfats aus.

0,434 g Cyanidsulfat ergaben 0,1672 g $BaSO_4$ = 15,8% SO_4, berechnet für $HgCy_2.HgSO_4.5\,H_2O$ = 15,05%, berechnet für $HgCy_2.2\,HgSO_4$ = 28,64%.

Mercuricyanidnitrat: $HgCy_2.Hg(NO_3)^2$.

Durch Salpetersäure wird Quecksilberoxycyanid leicht gelöst. Beim Eintrocknen der Lösung erhält man eine einheitliche Krystallisation farbloser Lamellen. Dieselben sind in Wasser sehr leicht (1 = 1) und ohne hydrolytische Spaltung löslich. Im Glührohr erhitzt, verpuffen die Krystalle unter Zurücklassung von Paracyan und Entwickelung von Stickoxyden, entsprechend den Komponenten Mercuricyanid und Nitrat:

$$HgCy_2.HgO + 2\,HNO_3 = HgCy_2.Hg(NO_3)^2 + H_2O.$$

Mit Jodkaliumlösung behandelt, scheidet das Doppelsalz rotes Quecksilberjodid ab, das bei Alkalijodidüberschuß wieder in Lösung geht. Aus der eingeengten Lösung lassen sich zunächst die früher

beschriebenen atlasschimmernden Blättchen des durch seine Säureempfindlichkeit charakterisierten Quecksilbercyanidjodid - Cyankaliums isolieren. Bei weiterem Eindampfen erhält man gelbliche Krystallnadeln von Quecksilberjodidjodkalium, leicht erkennbar daran, daß sie durch viel Wasser unter Abscheidung von Quecksilberjodid zerlegt werden. Das Mercuricyanidnitrat reagiert also mit Jodkalium genau so, wie die Einzelkomponenten reagieren würden.

$$2\,HgCy_2.Hg(NO_3)^2 + 10\,KJ =$$
$$HgCy_2.HgJ_2.2\,KCy + 2\,K_2HgJ_4 + 4\,KNO_3.$$

Dasselbe höchst wasserlösliche Cyannitrat wird auch durch Zusammenkrystallisieren von Mercuricyanid und Mercurinitrat erhalten.

Die filtrierte Lösung von 5 g Oxycyanid in 25 ccm 5%iger Salpetersäure wurde im Vakuumexsikkator fast bis zur Trockne abgedunstet und das Abscheidungsprodukt aus Wasser umkrystallisiert. Die exsikkatortrockenen Blättchen wurden analysiert und der Befund auf $HgCy_2.Hg(NO_3)^2$ berechnet.

0,4233 g erforderten 14,85 $^n/_{10}$ HCl = 9,0% Cy, berechnet 9,03%[1]).

0,462 g lieferten 0,3715 g HgS = 69,31% Hg, berechnet 69,45%.

Zur Darstellung aus den Komponenten wurden 6,5 g Mercurinitrat ($^1/_{50}$ Mol.) und 5 g Mercuricyanid ($^1/_{50}$ Mol.) in 50 ccm salpetersaurem Wasser gelöst und eingeengt. Die Ausbeute von 10,5 g bestand vor wie nach dem Umkrystallisieren aus denselben farblosen Krystallblättchen, wie sie auch aus Oxycyanid erhalten wurden.

0,1811 g Substanz erforderten 6,25 ccm $^n/_{10}$ HCl = 8,97% Cy, berechnet 9,03%.

0,7482 g lieferten 0,6023 g HgS = 69,4% Hg, berechnet 69,44%.

Mercuricyanidacetat: $HgCy_2.{CH_3.COO \atop CH_3.COO}{>}Hg.$

Feine weiße Nädelchen, die sich aus einer heißen Lösung von Quecksilberoxycyanid in Eisessig beim Erkalten abscheiden. Im Glühröhrchen unter Bildung eines Quecksilberspiegels und kohliger Massen ohne Verpuffung zersetzlich.

Durch Wasser wird das Doppelsalz in seine Komponenten zerlegt. Engt man die wässerige Lösung im Vakuumexsikkator ein, so erhält man nebeneinander die typischen Quecksilbercyanidspieße und kleinblätterig krystallisiertes Mercuriacetat.

[1]) Titration nach Jodkaliumzusatz mit Methylorange als Indikator. Jodometrisch von wegen des Nitrations nicht durchführbar.

Krystallisiert man die Komponenten zusammen aus heißer Eisessiglösung, so erhält man die echte Doppelverbindung in der beschriebenen äußerst feinnadeligen Form.

5 g Oxycyanid wurden in 20 ccm siedend heißem Eisessig gelöst. Beim Erkalten schieden sich 6 g feiner Nädelchen ab, die auf Ton abgepreßt und an der Luft getrocknet wurden.

Der Cyangehalt wurde durch eine Stickstoffbestimmung nach Dumas ermittelt[1]). Die Berechnungen beziehen sich auf $HgCy_2 . (CH_3COO)^2Hg$.

0,85 g = 19,4 ccm Stickstoff bei T. 17° und B. 745 mm = 4,99% N, berechnet 4,91%.

0,3 g = 0,244 g HgS = 70,11% Hg, berechnet 70,18%.

Verbrennung in lang vorstoßendem Rohr:

0,4637 g = 0,0438 g H_2O = 1,057% H, berechnet 1,053%.

0,4637 g = 0,2104 g CO_2 = 12,37% C, berechnet 12,63%.

5 g Mercuricyanid und 6,3 g Mercuriacetat wurden in 25 ccm siedendem Eisessig gelöst. Die beim Erkalten abgeschiedenen und getrockneten Nädelchen waren identisch mit obigem Produkte und lieferten bei der Analyse aus 0,4327 g Substanz 0,3519 g HgS = 70,26% Hg, berechnet 70,18%.

Mercuricyanidformiat: $HgCy_2 . {H.COO \atop H.COO} > Hg$.

Analog dem Cyanidacetat aus Oxycyanid oder den Komponenten und wasserfreier Ameisensäure erhältlich. Vierkantige, häufig parallel verzwillingte Säulen von geringer Beständigkeit. Färben sich sehr bald grau bis schwarz. Dieselbe Reduktionserscheinung tritt in Lösungen des Doppelsalzes bei Temperaturen über 70° auf. Wasser spaltet das Doppelsalz in seine Komponenten, die beim Verdunsten der kalten Lösung im Vakuumexsikkator einzeln auskrystallisieren.

In 20 ccm wasserfreie Ameisensäure wurden bei 60° 3 g Oxycyanid eingetragen. Die beim Abdunsten der filtrierten Lösung im Kälteexsikkator abgeschiedenen Krystalle wurden auf Ton getrocknet und alsbald analysiert.

0,5051 g lieferten 24,6 ccm Stickstoff bei T. 17° und B. 748 mm = 5,06% N, berechnet 5,17%.

0,4811 g lieferten 0,4105 g HgS = 73,55% Hg, berechnet 73,79%.

Die Berechnungen bezogen sich auf $HgCy_2 . {H.COO \atop H.COO} > Hg$.

Zur Herstellung des Cyanidformiates aus den Komponenten wurde je $^1/_{20}$ Mol. gefälltes Quecksilberoxyd und Quecksilbercyanid in über-

---

[1]) Spuren vorhandenen Mercuroacetats lassen die jodometrische Bestimmung etwas zu hoch ausfallen.

schüssige Ameisensäure eingetragen und die bei 60° filtrierte Lösung im Kalkexsikkator eingeengt. Die erhaltenen Krystalle zeigten durchaus die oben beschriebenen Eigenschaften.

0,4507 g lieferten bei T. = 17°, B. 741 mm 20,8 ccm Stickstoff = 5,31% N, berechnet 5,16%.

0,4337 g lieferten 0,3728 g HgS = 74,08% Hg, berechnet 73,8%.

Quecksilbercyanidoxalat: $HgCy_2 . \genfrac{}{}{0pt}{}{COO}{COO} > Hg$.

Mikrokrystalliner, in Wasser und Alkohol unlöslicher Körper. Aus Oxycyanid und wasserfreier Oxalsäurelösung herstellbar. Wird durch Wasser in Quecksilbercyanid und unlösliches Mercurioxalat gespalten.

5 g Oxycyanid ($^1/_{50}$ Mol.) wurden mit einer alkoholischen Lösung von 2 g Oxalsäure ($^1/_{50}$ Mol.) feinstens zerrieben. Das kleinkrystalline Reaktionsprodukt wurde zur Entfernung etwa abgespaltenen Quecksilbercyanids mit verdünntem Alkohol gewaschen und getrocknet.

Berechnet für $HgCy_2 . \genfrac{}{}{0pt}{}{COO}{COO} > Hg$, lieferten 0,3 g = 0,2606 g HgS = 74,9% Hg, berechnet 74,1%.

0,5 g lieferten bei B. 733 mm und T. 12,6° = 22 ccm Stickstoff = 5,11% N, berechnet 5,18%.

Dieselbe Oxycyanid- und Oxalsäuremenge wie oben in wässeriger Lösung miteinander vereinigt, lieferten einen nichtkrystallinen Niederschlag, der cyanfrei war und nach der Quecksilberbestimmung lediglich aus Mercurioxalat besteht.

0,3005 g Substanz ergaben 0,2412 g HgS = 69,31% Hg, berechnet für $\genfrac{}{}{0pt}{}{COO}{|\\COO} > Hg$ = 69,44%.

Quecksilberoxycyanid setzt sich also mit wässeriger Oxalsäurelösung zu Mercurioxalat und unverändert bleibendem Quecksilbercyanid um.

$$HgO . HgCy_2 + \genfrac{}{}{0pt}{}{COOH}{COOH} = HgCy_2 + Hg < \genfrac{}{}{0pt}{}{OOC}{OOC} + H_2O.$$

Mercuricyanidsuccinat: $HgCy_2 . \genfrac{}{}{0pt}{}{CH_2 . COO}{CH_2 . COO} > Hg . 2 H_2O$.

Aus Quecksilberoxycyanid und alkoholischer Bernsteinsäurelösung herstellbar. 1—2 mm lange, farblose Prismen, in kaltem Wasser und Alkohol schwer löslich. An der Luft infolge Verwitterung matt werdend. Das Doppelsalz wird erst bei längerem Kochen mit Wasser in Quecksilbercyanid und unlösliches Quecksilbersuccinat gespalten.

10 g Oxycyanid wurden mit einer Lösung von 3 g Bernsteinsäure in wenig Alkohol feinstens zusammengerieben und der gesammelte sandig-krystalline Niederschlag aus heißem Alkohol umkrystallisiert.

1,41 g erfuhren bei 103° einen Gewichtsverlust von 0,0804 g = 5,7% H_2O, berechnet 5,96%.

0,3362 g Substanz gaben 0,2589 g HgS = 66,37% Hg, berechnet 66,24%.

Mercuricyanidbenzoat: $HgCy_2 . \genfrac{}{}{0pt}{}{C_6H_5.COO}{C_6H_5.COO}{>}Hg.H_2O$.

Aus Oxycyanid und Benzoesäure in alkoholischer Lösung. Schiefe, mehrere Millimeter lange durchscheinende Prismen, an der Luft verwitternd; leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser.

Beim Kochen mit viel Wasser tritt Lösung ein, beim Erkalten scheiden sich aber federige Nadeln von Quecksilberbenzoat ab, es erfolgt also Spaltung des Doppelsalzes.

In 50 ccm Alkohol wurden 3 g Benzoesäure und 5 g Oxycyanid bezw. die entsprechende Menge von Cyanid und gelbem Oxyd eingetragen. Nach eingetretener Lösung wurde eingeengt und das Produkt aus Alkohol umkrystallisiert.

Berechnet für $HgCy_2 . \genfrac{}{}{0pt}{}{C_6H_5COO}{C_6H_5COO}{>}Hg.H_2O$ lieferten:

0,4154 g Substanz 0,271 g HgS = 56,24% Hg, berechnet 56,19%.

0,403 g Substanz gaben bei der Verbrennung 0,3961 g CO_2 = 26,81% C, berechnet 26,97% und 0,0594 g H_2O = 1,65% H, berechnet 1,69%. Nach Dumas verbrannt, lieferten 0,5 g Substanz bei B. = 747 mm und T. = 17,4° = 17,6 ccm Stickstoff = 4,07% N, berechnet 3,93%. 1,7592 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator 0,042 g an Gewicht = 2,39% H_2O, berechnet 2,53%. Beim Trocknen im Wassertrockenschrank erfolgte ständige Gewichtsabnahme infolge langsamer Zersetzung.

Das beim Kochen der Doppelverbindung mit Wasser in federigen Krystallen abgeschiedene Produkt wurde aus Chloroform umkrystallisiert; es schmolz bei 165°, dem Schmelzpunkt des Mercuribenzoats und lieferte in einer Menge von 0,3338 g analysiert, 0,1751 g HgS = 45,22% Hg, berechnet 45,25%. Aus den stark eingeengten Mutterlaugen krystallisierte Mercuricyanid aus.

Umsetzung von Quecksilberoxycyanid mit Ammonverbindungen.

Quecksilbercyanid und Quecksilberoxycyanid zeigen ein außerordentlich verschiedenes Verhalten gegen Ammoniak und Ammonverbindungen. Lösungen des ersteren bleiben damit klar, Oxycyanidlösungen geben Niederschläge, die in einem Ueberschuß des Fällungsmittels mehr oder weniger löslich sind. Man glaubte hierin einfache qualitative Unterscheidungsmerkmale zwischen reinem und cyanidhaltigem Oxycyanid in der Hand zu haben.

Die Klärung der anscheinend komplizierten Reaktionsverhältnisse ergab sich wiederum einfach dahin, daß die Reaktionen des Oxycyanids mit Ammoniak und Ammonverbindungen durchaus identisch sind mit jenen eines Gemisches von Quecksilbercyanid und gelbem Quecksilberoxyd, das heißt die Quecksilbercyanidkomponente bleibt unverändert, die basische Komponente liefert die dem Quecksilberoxyd eigentümlichen nicht ganz einheitlichen Verbindungen des Dimercuriammoniumhydroxyds bezw. Mercuriammoniumoxyds.

Hieraus ergibt sich, daß in cyanidhaltigen Oxycyanidlösungen die allein der Oxydkomponente zugehörigen Mercuriammonfällungen in verminderter Menge auftreten werden. Durch Vergleich entsprechender Lösungs- bezw. Fällungsproben wird man also in einem Oxycyanidpräparate einen größeren Cyanidzusatz qualitativ wohl erkennen können. Ein sicheres Kriterium wird jedoch immer nur die Titration bieten. Auch das von Chibret angegebene Unterscheidungsmerkmal, daß reines Oxycyanid sich in Jodkaliumlösung farblos, cyanidhaltiges dagegen mit gelblicher Farbe löst, ist kaum verläßlich. Wohl ist das nach unseren Untersuchungen aus Oxycyanid und Jodkalium gebildete Quecksilberjodidcyanidcyankalium ganz farblos in Wasser löslich, es läßt aber auch das aus Quecksilbercyanid in Jodkalium entstehende Quecksilberjodidjodkalium nur in ganz konzentrierter Lösung einen schwach gelblichen Farbton erkennen.

Oxycyanid + Chlorammon: Eine Oxycyanidlösung 1 = 10 wurde mit 1 g Salmiak versetzt. Der entstandene, farblose und amorphe Niederschlag wurde beim Trocknen hellgelb. Er war cyanfrei, entwickelte mit Lauge Ammoniak, löste sich in Säuren nur schwer auf und gab beim Glühen einen Quecksilberspiegel. In Jodkalium löst sich der Niederschlag unter vorübergehender Bräunung auf.

Bei Ermittelung des Stickstoffgehalts nach Dumas lieferten 0,6523 g Substanz bei T. = 16,5° und B. = 742 mm 19,9 ccm = 3,53% N.

0,4189 g Substanz lieferten 0,4329 g HgS = 89,98% Hg. Die gefundenen Werte liegen zwischen denen der Millon'schen Base $O<^{Hg}_{Hg}>NH_2OH + H_2O$ = 85,57% Hg, bzw. deren Chlorid $O<^{Hg}_{Hg}>NH_2Cl$ = 85,57% Hg und dem Mercuriammoniumoxyd $^{NHg_2}_{NHg_2}>O$ = 94,72% Hg und 3,32% N.

Das Filtrat der Oxycyanid-Salmiakfällung lieferte beim Einengen in reichlicher Menge Quecksilbercyanid. 0,3725 g desselben gaben bei T. = 17,8° und B. = 748 mm 35,6 ccm N = 11,08% N, berechnet 11,1%.

0,2587 g gaben 0,2389 g HgS = 79,62% Hg, berechnet 79,5%.

Die

Konstitution des Quecksilberoxycyanids

betreffend, waren wir früher geneigt, der komplexen Formulierung $O<^{Hg\,Cy}_{Hg\,Cy}$ das Wort zu reden. Unsere Untersuchungen zielten vielfach dahin, Stützen für diese Formel zu erbringen. Es hat sich aber keine Reaktion finden lassen, in der das Quecksilberoxycyanid sich anders verhielte, wie seine Einzelkomponenten. Die einfache Doppelsalzformel $HgO.HgCy_2$ bringt das ganze Verhalten des festen Quecksilberoxycyanids durchaus erschöpfend zum Ausdruck.

In Berührung mit Wasser erfolgt zweifellos Hydratisierung, denn die Lösung reagiert deutlich alkalisch, sendet also Hydroxylionen in Lösung.

Zur Prüfung der Molekulargröße des gelösten Oxycyanids und zur Entscheidung, ob der Hydratisierungsprozeß durch die Gleichung:

$$HgCy_2.HgO + H_2O = HgCy_2.Hg<^{OH}_{OH}$$

oder

$$HgCy_2HgO + H_2O = 2\,Hg<^{OH}_{Cy}$$

auszudrücken ist, hat K. Holdermann die Gefrierpunktserniedrigungen von Oxycyanidlösungen verschiedener Konzentration ermittelt. Hierbei ergaben sich Molekularwerte von 181—225. Berechnet für $HgCy_2.Hg<^{OH}_{OH} = 468$, für $Hg<^{OH}_{Cy} = 243$.

Wir haben weiterhin noch Molekulargewichtsbestimmungen des Mercuricyanidacetats in Eisessiglösung ausgeführt:

S.	L.	Δ.	M.
0,2723 g	25,03	0,139°	303,6
0,2838 g	23,05	0,152°	315,3
0,3385 g	23,31	0,164°	344,3

Berechnet für $HgCy_2.{}^{CH_3.COO}_{CH_3.COO}{>}Hg = 570$.

Berechnet für ${}^{Cy}_{CH_3.COO}{>}Hg = 285$.

Hiernach möchten sowohl dem Oxycyanid, wie seinen Umsetzungsprodukten mit Säuren die halbierten Formeln zuerkannt werden. Zwingende Beweiskraft haben die Befunde jedoch nicht, da sie ebensowohl für den Fall zutreffen, daß die betreffenden Doppelverbindungen in Lösung in ihre Komponenten dissoziiert sind. Für die wässerigen Lösungen der Umsetzungsprodukte des Oxycyanids

mit Säuren konnte dies im vorhergehenden mit Sicherheit dargetan werden und in bezug auf das Oxycyanid ergaben sich keinerlei Anhaltspunkte für die Existenz eines der Formel $Hg<^{Cy}_{OH}$ entsprechenden Quecksilberkomplexes —Hg.Cy.

Hinsichtlich der

Zusammensetzung von Oxycyanidpräparaten

wurde ehedem von Holdermann gezeigt, daß alle käuflichen Produkte Gemische von Oxycyanid mit mehr oder weniger Cyanid waren. Zurzeit ist reines Oxycyanid im Handel wohl erhältlich; es kursieren aber auch Präparate mit einem Zusatz von 50% Cyanid und diese sind, wie uns scheinen will, immer noch die bevorzugten, vermutlich darum, weil sie weit wasserlöslicher sind wie reines Oxycyanid (Löslichkeit des Oxycyanids 1 = 100, von Cyanid 1 = 13).

Wir hatten schon früher darauf hingewiesen, daß die bislang vorliegenden Untersuchungen über den antibakteriellen Wert des Quecksilberoxycyanids wohl ausnahmslos mit unreinen, stark cyanidhaltigen Präparaten angestellt worden waren und darum erneute Prüfungen an reinem Material dringlich erwünscht sind. Da wir uns hierzu selbst nicht zuständig erachteten, haben wir mehrfach Bakteriologen auf diesen Punkt hingewiesen und hoffen, daß von betreffender Seite klärende Arbeiten binnen kurzem erscheinen werden. Soviel uns hierüber bislang bekannt geworden, steht es außer Frage, daß die baktericide Wirkung des Oxycyanids jene des Sublimats nicht erreicht, aber ganz bedeutend jene des Cyanids übertrifft. Es kann darnach auch ganz und gar nicht gleichgültig sein, ob reines Oxycyanid, oder Mischungen von Oxycyanid und Cyanid zur Verwendung gelangen. Da sich keinerlei Andeutungen für die Existenz eines komplexen Quecksilbercyanions im Oxycyanid finden ließen, so möchten wir vermuten, daß die intensivere Wirkung einer Oxycyanidlösung im Vergleich zum Cyanid durch die oxydische bzw. hydroxydische Quecksilberkomponente ausgelöst wird.

Bei den erwähnten bakteriologischen Versuchen veranlaßten wir auch Vergleichsreihen mit Soda, Bikarbonat oder Natronlauge enthaltenden Quecksilbercyanidlösungen. Die baktericide Wirkung des Cyanids wird dadurch nur unwesentlich gesteigert. Daraus geht hervor, daß es keineswegs die Hydroxylionen als solche sind, welche den gesteigerten Effekt des Oxycyanids hervorbringen. Es mag aber beiläufig bemerkt werden, daß die geschätzte Eigen-

schaft des Quecksilbercyanids metallische Instrumente nur wenig anzugreifen durch einen schwachen Soda oder Laugenzusatz außerordentlich gehoben wird. So zeigte ein blanker Eisenstift nach eintägigem Lagern in 5%iger Cyanidlösung zwar unbedeutende, aber doch bereits erkennbare Rostansätze. In derselben Cyanidlösung mit Zusatz von 1% Aetznatron blieb der Stift tagelang blank.

In kurzer Zusammenfassung sind die Ergebnisse unserer über das Quecksilberoxycyanid angestellten Untersuchungen die folgenden:

Die Umsetzung von Quecksilbercyanid und gelbem Quecksilberoxyd zu Quecksilberoxycyanid, welche in rein wässeriger Suspensation oder Lösung nur eine unvollkommene ist, läßt sich durch geringen Laugenzusatz zu einer quantitativen gestalten. Reines mikrokrystallines Oxycyanid kann auf diesem Wege in nahezu theoretischer Ausbeute gewonnen werden[1]).

Die K. Holdermann'sche Darstellung von Quecksilberoxycyanid aus Mercuriacetat und Quecksilbercyanid[2]) konnte ergänzt werden durch eine solche aus Sublimat und Quecksilbercyanid[3]) oder aus Sublimat und Alkalicyanid.

In ähnlicher Weise läßt sich aus Sublimat oder Mercurisulfat und Alkalicyanid auch Quecksilbercyanid herstellen[4]).

Ex tempore bereitete Oxycyanidlösungen werden erhalten durch Alkalisierung von Lösungen äquimolarer Sublimat- und Quecksilbercyanid-Mengen[5]).

Die zur Ermittelung von Quecksilbercyanid in Quecksilberoxycyanidpräparaten vorgeschlagenen qualitativen Proben vermögen nur gröbere Verfälschungen zu erweisen. Allein sicher ist die acidimetrische Bestimmung nach Holdermann. Diese ist nicht direkt anwendbar auf Oxycyanidpastillen, welche alkalische Zusätze, wie Natriumbikarbonat, enthalten. Die acidimetrische Prüfung solcher Präparate ist in jodkalihaltiger Lösung anzustellen[6]).

Durch Kombination zweier acidimetrischen oder einer acidimetrischen und einer jodometrischen Titration sind sowohl die Cyanid-, wie die Oxydkomponente von Quecksilberoxycyanidpräparaten bestimmbar[7]).

---

[1]) Dieses Archiv 246, 369.
[2]) Dieses Archiv 244, 371.
[3]) Dieses Archiv 246, 371.
[4]) Apotheker-Zeitung 1908, No. 42.
[5]) Apotheker-Zeitung 1908, No. 87.
[6]) Dieses Archiv 246, 468.
[7]) Ibidem und Pharmazeutische Zeitung 1908, No. 44.

In seinen chemischen Reaktionen verhält sich das Quecksilberoxycyanid durchaus wie ein Gemisch von Quecksilbercyanid und leicht angreifbarem Quecksilberoxyd. Die sehr viel größere Reaktionsfähigkeit des Oxycyanids im Vergleich zum Cyanid ist lediglich durch die Oxydkomponente bedingt. Anhaltspunkte für die Existenz eines dem Oxycyanid zugehörigen besonderen Quecksilbercyankomplexes, der gegen die einfache Doppelsalzformulierung $HgO.HgCy_2$ spräche, wurden nicht gefunden.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Straßburg i. E.

Ueber das Saponin der weissen Seifenwurzel II.

Von L. Rosenthaler und Knut T. Ström.

(Eingegangen den 10. V. 1912.)

Vor einiger Zeit hat der eine von uns (L. R.) Beobachtungen über das Saponin der weißen Seifenwurzel veröffentlicht[1]), die sich auf das mit dem Barytverfahren gereinigte Saponin bezogen. Inzwischen hat sich aber bei der im Gang befindlichen Untersuchung des Saponins der Senegawurzel gezeigt, daß bei diesem Barytwasser eine weitgehende Zersetzung hervorruft, und es ist auch nach anderen Anzeichen wahrscheinlich geworden, daß sich mit Hilfe der Barytreinigung die Saponine nicht unverändert erhalten lassen. Es bedarf deshalb die Frage nach der Zusammensetzung des unveränderten Saponins einer erneuten Untersuchung, die sich auch darauf zu erstrecken hat, ob nicht allgemein die Saponine durch Behandlung mit alkalischen Agentien (Bleiessig, gebrannte Magnesia) Veränderungen erleiden. Von diesen Dingen soll in einer späteren Mitteilung die Rede sein, da wir im folgenden nur über die Untersuchung des in Wasser schwer löslichen Saponin-Spaltungsproduktes berichten.

Erhitzt man die mit Schwefelsäure versetzte Lösung des Saponins, so erhält man außer den Zuckern, über die gleichfalls später berichtet sein mag, einen zunächst amorphen und gallertigen Niederschlag, der gewöhnlich als Sapogenin bezeichnet wird. Wir

---

[1]) Dieses Archiv **243**, 501 (1905).

wollen ihn Pro-Sapogenin nennen und Sapogenin das Produkt, das aus dem Pro-Sapogenin sich bildet, wenn man es mit Säure unter Druck behandelt, und das im Gegensatz zum Pro-Sapogenin völlig frei von Kohlenhydrat ist.

Pro-Sapogenin und Sapogenin sind in krystallinischem Zustand gewonnen worden.

Für das Pro-Sapogenin stellen wir eine Formel zunächst nicht auf, da die Titration und die kryoskopische Methode ein niedrigeres Molekulargewicht ergeben, als sich aus der Stickstoffbestimmung des Semikarbazons berechnet. In Betracht kommt vielleicht die Formel $C_{30}H_{48}O_{12}$. Doch stimmen auch hierauf die Elementaranalysen nicht mit der wünschenswerten Schärfe, so daß es uns nicht ausgeschlossen erscheint, daß die Substanz trotz überaus häufigem Umkrystallisieren noch eine Verunreinigung (vielleicht Sapogenin) enthielt, die nach dem von uns angewandten Verfahren nicht abzutrennen war.

Bei der Druckhydrolyse entsteht aus dem Pro-Sapogenin außer dem Sapogenin wahrscheinlich noch ein Zucker, den wir jedoch nicht zu fassen vermochten, da er unter den Versuchsbedingungen in Furfurol (nachgewiesen durch die Rotfärbung mit Anilinacetat) übergeht und alle Versuche, bei der Hydrolyse diese Umwandlung zu vermeiden, negativ verliefen.

Dem Sapogenin schreiben wir die Formel $C_{24}H_{34}O_5$ zu; doch kommt möglicherweise auch $C_{24}H_{32}O_5$ in Betracht. Es ist eine schwache Säure, aus der sich ein Natriumsalz und ein Methylester herstellen ließen. Saponin enthält außerdem zwei Hydroxylgruppen, da sich eine Diacetylverbindung darstellen ließ und ferner, wie das Semikarbazon bezeugt, eine CO-Gruppe. Die Formel läßt sich zunächst damit auflösen in $C_{22}H_{31}\begin{cases} CO \\ (OH)_2 \\ COOH \end{cases}$

Einen weiteren Einblick versuchten wir durch Oxydation mit alkalischem Permanganat zu gewinnen. Es gelang uns, unter den Oxydationsprodukten eine nichtflüchtige wasserlösliche Säure der Formel $C_6H_{10}O_4$ zu isolieren, die wir für die asymmetrische Dimethylbernsteinsäure $\begin{matrix} C.(CH_3)_2.COOH \\ \cdot \\ CH_2.COOH \end{matrix}$ halten.

Es ist von Interesse zu sehen, daß diese Säure bereits wiederholt als Oxydationsprodukt aufgefunden worden ist, so bei der Oxydation des Ionons durch Tiemann[1]), des Terpens (Cario-

[1]) Berl. Ber. **31**, 863.

phyllens) aus Kopaivabalsam durch Levy und Engländer[1]), von Caryophyllenen durch Deußen[2]), Haarmann[3]) und Semmler und E. W. Mayer[4]), außerdem noch in einigen anderen Fällen. Jedenfalls enthält das Sapogenin das Skelett dieser Dimethylbernsteinsäure, ob als Brücke, wie z. B. in den meisten der aufgeführten Fälle, mag vorläufig dahingestellt bleiben.

Außer der Dimethylbernsteinsäure entsteht bei der Oxydation eine flüchtige wasserunlösliche Säure, deren Menge zu einer Identifizierung vorläufig nicht ausreichte, die aber allem Anschein nach eine Fettsäure ist. Möglicherweise hängt damit das Schäumen der Saponine zusammen und deren Bezeichnung würde dann eine weitergehende Analogie mit den Seifen ausdrücken, als ursprünglich beabsichtigt war. Wir hoffen, daß uns die weitere Untersuchung darüber, sowie über den im Sapogenin enthaltenen Kern aufklären wird.

Experimentelles.

Pro-Sapogenin.

Darstellung: Eine 10%ige Lösung des Merck'schen reinsten Gypsophila-Saponins wurde mit so viel einer verdünnten Schwefelsäure versetzt, daß der Gehalt an letzterer 3% betrug, und dann solange auf dem Dampfbad erhitzt, bis eine Probe der Flüssigkeit bei weiterem Erhitzen keine Abscheidung von Pro-Sapogenin mehr gab. Der Niederschlag wurde zunächst durch Auswaschen vom größten Teil der Schwefelsäure befreit[5]) und dann ohne vorherige Trocknung durch Auskochen mit Essigäther (am Rückflußkühler) in Lösung gebracht. Aus dieser Lösung wurde die noch vorhandene Schwefelsäure sorgfältig durch Auswaschen mit Wasser entfernt[6]), die Essigätherlösung befreite man dann durch trockenes Natriumsulfat vom Wasser und destillierte den Essigäther ab. Der Rückstand wurde mit Weingeist aufgenommen; die mit Tierkohle entfärbte Lösung scheidet beim Eindunsten Krystalle des Pro-Sapogenins ab, die durch weiteres Umkrystallisieren aus Weingeist gereinigt wurden.

---

[1]) Liebig's Annalen **242**, 192.

[2]) Liebig's Annalen **369**, 41.

[3]) Berl. Ber. **42**, 1062.

[4]) Berl. Ber. **44**, 3657.

[5]) Wäscht man nicht genügend aus, so tritt nachher eine Verseifung des Essigäthers ein.

[6]) Hierbei entstehen leicht Emulsionen. Man beseitigt sie durch Zusatz von Weingeist oder durch Erwärmen.

Eigenschaften: Nadeln oder Stäbchen, die zu drusigen Aggregaten vereinigt sind. Schmelzpunkt 207° (unter Braunfärbung). Erhitzt man es bei 105°, so tritt bald unter Bräunung Zersetzung ein. In Wasser ist es äußerst schwer löslich, auch in heißem; doch schäumt die so dargestellte Lösung beim Schütteln. Löslich ist es in Essigäther, Aethyl- und Methylalkohol, Eisessig, wenig in Chloroform. Auch mit wässerigem Natriumkarbonat und wässeriger Kalilauge geht es in der Kälte in Lösung.

Die weingeistige Lösung des Pro-Sapogenins gibt mit weingeistiger Kalilauge eine Fällung der Kaliumverbindung, die in Wasser löslich ist, ferner Niederschläge mit weingeistiger Blei- und Magnesiumacetatlösung. Die weingeistige Lösung reagiert sauer.

Mit konzentrierter Schwefelsäure tritt eine orangerote Färbung ein, die beim Erhitzen rasch in Kirschrot übergeht. Konzentrierte Salpetersäure (1,3 spezifisches Gewicht) ist in der Kälte ohne sofortige Einwirkung, beim Erhitzen tritt heftige Reaktion unter Bildung eines gelben Nitrokörpers ein.

Pro-Sapogenin ist rechtsdrehend. $[\alpha]_{15}^{D} = + 11{,}92^0$ (für c = 0,9643 in weingeistiger Lösung $\alpha = + 0{,}33$, l = 2).

Methoxylgruppen sind im Pro-Sapogenin nicht enthalten.

Analysen.

A. Substanz nach mehrstündigem Erhitzen bei 100° im Vakuum getrocknet.

1. 0,2374 g Substanz: 0,5262 g CO_2 = 60,45% C und 0,1590 g H_2O = 7,44% H.

2. 0,2184 g Substanz: 0,4855 g CO_2 = 60,62% C und 0,1480 g H_2O = 7,53% H.

B. Substanz nur im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,2494 g Substanz: 0,5565 g CO_2 = 60,86% C und 0,1705 g H_2O = 7,59% H.

Pro-Sapogenin-Semikarbazon.

Gleiche Teile Semikarbazidhydrochlorid (in wässeriger Lösung) und Kaliumacetat (in weingeistiger Lösung) wurden mit ebenso viel Pro-Sapogenin, das vorher in Weingeist gelöst war, versetzt. Nach fünf Tagen wurde eingeengt, der Rückstand mit Wasser ausgewaschen und aus einem Gemisch von Wasser und Weingeist umkrystallisiert. Kleine Nadeln, die sich bei 210° zu bräunen beginnen und bei 241° schmelzen. Sehr schwer in Wasser und Weingeist löslich, leichter in einem Gemisch von beiden. Reagiert neutral.

0,1872 g Substanz: 10,5 ccm N (t = 8°, b = 742 mm) = 6,61% N. Berechnet für $C_{31}H_{51}O_{12}N_3$: 6,42% N.

Sapogenin $C_{24}H_{34}O_5$.

Darstellung: Kleinere Mengen von Sapogenin haben wir auf folgende Weise dargestellt: Das durch Hydrolyse erhaltene rohe Pro-Sapogenin wurde, nachdem es mit Wasser ausgewaschen war, mit 2% iger Schwefelsäure angerührt und in Druckflaschen im Glyzerinbad mehrere Stunden bei 120° erhitzt. Der abermals ausgewaschene Niederschlag wurde dann, nach abermaligem Anrühren mit 2% iger Schwefelsäure in Glasröhren gebracht, die nach dem Zuschmelzen drei Stunden bei 135—140° im Bombenofen erhitzt wurden. Durch längeres Erhitzen und höhere Temperatur leidet die Ausbeute an Sapogenin.

Zur Darstellung größerer Mengen von Sapogenin wurde das durch Hydrolyse gewonnene rohe Pro-Sapogenin auf Tüchern gesammelt, ausgepreßt und einmal mit Wasser ausgewaschen. Der mit der zehnfachen Menge 2% iger Schwefelsäure angerührte Niederschlag wurde im säurefesten Autoklaven zwei Stunden lang bei 120° erhitzt. Darauf wurde wieder ausgepreßt, einmal mit Wasser gewaschen und der Rückstand nochmals mit der zehnfachen Menge 2% iger Schwefelsäure im Autoklaven erhitzt, diesmal drei Stunden auf 140°. Das so erhaltene Produkt wurde nach dem Abpressen und einmaligem Auswaschen nochmals mit verdünnter Schwefelsäure drei Stunden lang im zugeschmolzenen Rohr bei 140° erhitzt. Die nach beiden Methoden erhaltenen Produkte wurden in der gleichen Weise weiter verarbeitet: Die Rückstände wurden abfiltriert, durch sorgfältiges Auswaschen von der Schwefelsäure befreit, getrocknet und mit absolutem Alkohol behandelt. Aus der mit Tierkohle entfärbten Lösung schieden sich beim Abdunsten des Alkohols die Krystalle des Sapogenins ab, die dann noch weiterhin aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Die Ausbeute an reinem krystallisiertem Sapogenin betrug bei der Darstellung im großen etwa 5% des in Anwendung gebrachten Saponins.

Aus den letzten nicht mehr krystallisierenden Laugen konnte noch Sapogenin über die Natriumverbindung gewonnen werden. Die weingeistige Lösung des Sapogenins wurde mit wässeriger Lösung von Natriumkarbonat im Ueberschuß versetzt, dann wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit warmem Alkohol behandelt. Aus der etwas konzentrierten Lösung konnten durch Zusatz von Wasser die zu Rosetten gruppierten Nadeln der Natriumverbindung[1]) zur Ausscheidung gebracht und aus verdünntem Wein-

---

[1]) Die Natriumverbindung des Saponins löst sich sehr schwer in kaltem Wasser, leichter in siedendem, leicht in starkem Weingeist.

geist umkrystallisiert werden. Aus der wässerig-weingeistigen Lösung der Natriumverbindung kann dann das Sapogenin durch verdünnte Salzsäure zur Abscheidung gebracht und nach dem Auswaschen der Salzsäure durch Umkrystallisieren aus Weingeist rein erhalten werden.

Eigenschaften: Seidenglänzende Krystallrosetten, die bei 260° unter Gelbfärbung zu schmelzen beginnen und bei 267—268° völlig geschmolzen sind. In Wasser praktisch unlöslich. Löslich in etwa 60 Teilen kaltem und 25 Teilen siedendem Weingeist. Sehr leicht löslich in Methylalkohol, absolutem Alkohol und Aceton; leicht löslich in Eisessig, Essigäther und siedendem Aether. Etwas löslich in Chloroform und Benzol. Die Lösungen reagieren schwach sauer.

In wässeriger Natriumkarbonatlösung löst sich Sapogenin nicht; schüttelt man aber eine Lösung des Sapogenins in 50%igem Weingeist mit Natriumkarbonat, so tritt rasch Lösung ein.

Die weingeistige Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Farbreaktion (auch nicht nach Verdünnen mit Wasser) und keine Niederschläge mit weingeistiger Lösung von Magnesium- und Bleiacetat. Mit konzentrierter Schwefelsäure tritt zunächst Orangefärbung ein, die später in Kirschrot übergeht. Heiße konzentrierte Salpetersäure bewirkt Gelbfärbung (Bildung eines Nitrokörpers). Die Lösung des Sapogenins in Eisessig addiert kein Brom, auch nicht nach längerer Besonnung. Die weingeistige Lösung reduziert ammoniakalisches Silber nicht.

Sapogenin ist rechtsdrehend: $[\alpha]_D^{18} = + 90.86^0$ (weingeistige Lösung $c = 0,9190$; $\alpha = + 1,67$, $l = 2$).

Analysen.

1. 0,2275 g Substanz: 0,5965 g CO_2 und 0,1720 g H_2O.
2. 0,2065 g Substanz: 0,5420 g CO_2 und 0,1585 g H_2O.

Berechnet für $C_{24}H_{34}O_5$:		Gefunden: 1.	2.
C	71,59	71,51%	71,58%
H	8,51	8,40%	8,50%

Titration.

Die weingeistige Lösung des Sapogenins läßt sich bei Anwendung von Phenolphthalein glatt in der Kälte mit weingeistiger Kalilauge titrieren. Erhitzt man nach Erreichung des Umschlagpunktes mit einem Ueberschuß von weingeistiger Kalilauge und titriert nach einer halben Stunde mit Säure zurück, so tritt noch ein geringer Mehrverbrauch (etwa ein Zehntel des Ganzen) an Kalilauge ein.

0,5118 g Sapogenin verbrauchten so insgesamt 11,2 ccm $^{n}/_{10}$ Kalilauge; daraus ergibt sich ein Aequivalentgewicht von 456,9. Berechnet für $C_{24}H_{34}O_5$: 402,2.

Bestimmung des Molekulargewichts.

Die Bestimmung des Molekulargewichts erfolgte nach der kryoskopischen Methode im Beckmann'schen Apparat. Die Lösung von 0,2151 g Sapogenin in 21,42 g Eisessig ergab eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,114. Das Molekulargewicht ist demnach =

$$\frac{38,9 . 0,2151 . 100}{0,114 . 21,42} = 342,7.$$ Berechnet für $C_{24}H_{34}O_5$: 402,2.

Methyl-Sapogenin $C_{24}H_{33}O_5 . CH_3$.

Die Lösung von 1,5 g Sapogenin-Natrium in 10 g Methylalkohol wurde mit 2,5 g Methyljodid zwei Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Methylalkohols und des überschüssigen Methyljodids bleibende Rückstand wurde in Aether gelöst, die Lösung mit verdünnter wässeriger Kalilauge geschüttelt und nach dem Entwässern mit trockenem Natriumsulfat abgedunstet. Der Rückstand wurde aus Weingeist wiederholt umkrystallisiert.

Feine zu Rosetten gruppierte Nadeln. Schmelzpunkt 192°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Weingeist und dergleichen.

0,2444 g Substanz: 0,6425 g CO_2 und 0,1940 g H_2O.

Berechnet für $C_{25}H_{36}O_5$:		Gefunden:
C	72,06	71,69%
H	8,71	8,82%

Diacetyl-Sapogenin $C_{24}H_{32}(CH_3CO)_2O_5$.

2 g Sapogenin wurden mit 2 g wasserfreiem Natriumacetat und 10 g Essigsäureanhydrid drei Stunden auf dem Wasserbad unter Rückflußkühlung erhitzt. Die erkaltete mit Wasser übergossene Masse wurde mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung in üblicher Weise behandelt. Ihr Verdunstungsrückstand wurde aus Weingeist umkrystallisiert.

Nadelförmige Krystalle. Schmelzpunkt 164—165°. Unlöslich in Wasser, löslich in Weingeist.

1. 0,2495 g Substanz: 0,6301 g CO_2 und 0,1764 g H_2O.
2. 0,2162 g Substanz: 0,5462 g CO_2 und 0,1520 g H_2O.

Berechnet für		Gefunden:	
$C_{28}H_{38}O_7$:		1.	2.
C	69,09	68,88%	68,90%
H	7,87	7,85%	7,81%

Sapogenin-Semikarbazon $C_{24}H_{34}O_4 . COH_3N_3$.

Darstellung analog dem Semikarbazon des Pro-Sapogenins. Nadeln. Schmelzpunkt 259—260° (unter Zersetzung). Leichter in Wasser löslich als das Semikarbazon des Pro-Sapogenins.

0,2633 g Substanz ergaben 21,2 ccm N (t = 14,5°, b = 758 mm) = 9,43% N. Berechnet für $C_{25}H_{37}O_5N_3$ = 9,15% N.

Oxydation des Sapogenins.

25 g des mit Kalilauge angeriebenen Sapogenins wurden bei 60—70° allmählich mit kleinen Mengen fein zerriebenem Kaliumpermanganat versetzt. Der zuletzt vorhandene kleine Ueberschuß von Permanganat wurde mit Wasserstoffperoxyd beseitigt und das Filtrat nach Zusatz von Phosphorsäure mit Wasserdämpfen destilliert. Es gingen geringe Mengen der bereits oben erwähnten flüchtigen Säure über. Die restierende Flüssigkeit wurde ausgeäthert, der Rückstand der ätherischen Lösung mit Chloroform aufgenommen und das darin Lösliche durch sehr häufiges Umkrystallisieren aus Benzol und (damit abwechselnd) Chloroform gereinigt. So wurde in nicht sehr großer Ausbeute eine Säure erhalten, deren prozentische Zusammensetzung auf die Formel $C_6H_{10}O_4$ stimmte.

0,2146 g Substanz: 0,3882 g CO_2 und 0,1342 g H_2O.

	Berechnet für $C_6H_{10}O_4$:	Gefunden:
C	49,28	48,95%
H	6,90	6,95%

Den Schmelzpunkt fanden wir zu 130—131°, und wir waren zunächst im Zweifel, ob wir die mal. symmetrische Dimethylbernsteinsäure vor uns hatten, die nach den Literaturangaben bei 129° schmilzt oder die asymmetrische Säure, deren Schmelzpunkt sehr verschieden, meist zwischen 138 und 142° gefunden wurde. Nach Semmler und E. W. Mayer besitzt die reine as. Dimethylbernsteinsäure den Schmelzpunkt 132°.

Unter diesen Umständen war die krystallographische Untersuchung ausschlaggebend, über die uns Herr Dr. Dürrfeld dankenswerterweise folgendes berichtet:

Krystalle ähnlich einem Rhomboëder mit schiefer Auslöschung. Meist zeigt nur die eine Hälfte des Krystalls deutliche Flächen, die andere ist gerundet und ausgefasert, was mit den Angaben über die Ausbildungsweise der Krystalle der as-Dimethylbernsteinsäure stimmt. Ein Achsenbild war nicht sichtbar.

Der wissenschaftlichen Gesellschaft zu Straßburg i. E. danke ich auch an dieser Stelle gerne für den mir zur Unterstützung dieser Arbeit gewährten Beitrag. L. Rosenthaler.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Straßburg i. E.

Zur Verbreitung des Amygdalins.

Von L. Rosenthaler.

Die bisher vorgenommenen Untersuchungen über die Nitrilglykoside der Prunaceen- und Pomaceen-Samen[1]) haben sich nicht mit der Frage beschäftigt, ob nicht diese kurzweg als Amygdalin angesprochenen Körper etwa Isomere oder Stereoisomere des Amygdalins sind. Von solchen können ja mehrere existieren, Stereoisomere z. B. schon dadurch, daß an Stelle des d-Benzaldehydcyanhydrinkomplexes des Amygdalins der entsprechende l- oder r-Komplex tritt. Auch sind derartige Körper bereits bekannt, so das Isoamygdalin[2]), von dem man zunächst annahm, daß es aus dem Amygdalin lediglich durch Racemisierung des Nitrilkomplexes entstehe, das aber doch vielleicht noch anderweitig verändert ist und das Neoamygdalin[3]), das sich vom l-Benzaldehydcyanhydrin ableitet, von dem aber vorläufig nur ein Acetylderivat bekannt ist.

Um die oben erörterte Frage zu entscheiden, habe ich nochmals die Glykoside aus den Kernen von Aprikosen, Pfirsichen, Zwetschgen, Kirschen, Aepfeln und Quitten hergestellt und an jedem Körper folgende Eigenschaften ermittelt: Schmelzpunkt, spezifische Drehung, Molekulargewicht, Gehalt an Stickstoff und die Drehungsrichtung der durch Verseifung der Glykoside gewonnenen Mandelsäure. Alle Daten stimmen mit den für Amygdalin bekannten überein. Sämtliche Körper sind also identisch mit dem Amygdalin der bitteren Mandeln.

Birnenkerne enthielten in Uebereinstimmung mit den Angaben von P. Huber[4]) so wenig Blausäure, daß von einer Darstellung des Glykosids Abstand genommen werden mußte.

Die amygdalinhaltigen Samen habe ich weiterhin noch darauf geprüft, ob sie nicht neben dem Amygdalin Glykoside vom Mandelnitrilglykosid-Typus enthielten. Zu diesem Zweck wurden die vom

---

[1]) Vergl. K. Jouck, Beiträge zur Kenntnis der Blausäure abspaltenden Glykoside. Inaugural-Dissertation, Straßburg i. Els. 1902.

[2]) Dakin, Journ. of chem. soc. **85**, 1512 (1904).

[3]) F. Tutin, Transact. of chem. soc. **1909**, 663.

[4]) Landw. Versuchsstationen **75**, 462; nach Chem. Centralbl. 1911, II., 1705.

Amygdalin befreiten alkoholischen Mutterlaugen nach dem Verfahren von Hérissey[1]) der Auskochung mit wasserfreiem Essigäther unterworfen. Ich habe jedoch keinen derartigen Körper fassen können[2]).

Dagegen habe ich zur Entscheidung dieser zweiten Frage das biochemische Verfahren von Bourquelot[3]) nicht in Anwendung gebracht, obgleich Hérissey sich seiner in derselben Absicht bei der Untersuchung der Samen von *Eriobotrya japonica*[4]) bediente. Es läßt sich nämlich leicht zeigen, daß dieses Verfahren hier zu falschen Ergebnissen führen muß. Behandelt man nämlich einen nach Bourquelot hergestellten Auszug zuerst mit Invertin, um etwa vorhandene Saccharose aufzuspalten, so wird das vorhandene Amygdalin, wie das nach den Versuchen von E. Fischer zu erwarten war, in Glykose und Mandelnitrilglykosid gespalten. Man wird also immer nur letzteres finden, auch dann, wenn nur Amygdalin vorhanden ist. Ein daraufhin ausgeführter Versuch hat die Richtigkeit dieser Erwägung bestätigt.

Bei dieser Gelegenheit sei noch auf eine andere Fehlerquelle des Bourquelot'schen Verfahrens aufmerksam gemacht. In seinem Verlauf wird die Drehungsänderung beobachtet, die unter dem Einfluß von Emulsin verläuft, und zwar nach Klärung der Flüssigkeit mit Bleiessig. Damit können aber ohne weiteres nur dann richtige Resultate erzielt werden, wenn die durch Klärung einer Emulsinlösung mit Bleiessig erhaltene Flüssigkeit inaktiv ist. Dies ist jedoch nicht der Fall, wenigstens nicht bei dem von mir untersuchten Emulsin. Die Flüssigkeit drehte vielmehr nach links. Es wird also bei derartigen Versuchen nötig sein, die Drehung der Emulsin-Bleiessig-Filtrate durch einen Kontrollversuch zu ermitteln und in Anrechnung zu bringen.

Experimentelles.

Die Darstellung erfolgte nach dem für Amygdalin üblichen Verfahren durch Auskochen der entfetteten Samen mit Weingeist.

Die Schmelzpunktsbestimmung ergab für alle dargestellten (wasserfreien) Glykoside, daß sie bei 200° sich zu verändern begannen und bei ca. 210° völlig geschmolzen waren.

---

[1]) Dieses Archiv **245**, 463 (1907).

[2]) Aus Aprikosen konnte in kleiner zur Untersuchung nicht ausreichender Menge ein krystallinischer, nichtglykosidischer Körper isoliert werden. Er ist N-haltig, unlöslich in Wasser, löslich in Weingeist.

[3]) Dieses Archiv **245** (1907), 172.

[4]) Dieses Archiv **245** (1907), 469.

Die Bestimmung der spezifischen Drehung wurde mit der wässerigen Lösung im 2 dm-Rohr vorgenommen, und bei etwa 20°.

Zur Bestimmung des Molekulargewichts diente die kryoskopische Methode (Apparat von Beckmann), und zwar anfangs nach dem Vorgang von Schiff mit Phenol als Lösungsmittel. Da aber diese Lösungen nur schwierig herzustellen sind, so ging ich später zu wässerigen Lösungen über.

Zur Verseifung der Glykoside wurde etwa 1 g mit rauchender Salzsäure zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und das Filtrat ausgeäthert. Der beim Verdunsten des Aethers bleibende Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und polarimetrisch untersucht. In allen Fällen war l-Mandelsäure entstanden.

Die zu den Bestimmungen verwendeten Körper waren bei 105° getrocknet.

Werte für Amygdalin $C_{20}H_{27}NO_{11}$: N = 3,10%; Molekulargewicht 457, $[\alpha]_D = -41,96^0$.

1. Amygdalin aus Aprikosenkernen:

a) Spezifische Drehung: Für c = 1,0472, $\alpha = -1,69$; $[\alpha]_D = -41,28^0$

b) Mol.-Gewicht: 0,3377 g Substanz in 26,3521 g Phenol gelöst $\Delta = 0,231$, M = 416.

c) N-Gehalt: 0,4693 g Substanz: 12,5 ccm N; t = 17,6°, b = 753 mm. Gefunden: 3,03% N.

2. Amygdalin aus Pfirsichkernen.

a) Spezifische Drehung: Für c = 0,9416, $\alpha = -0,79^0$; $[\alpha]_D = -41,95^0$.

b) Mol.-Gewicht: 0,3197 g Substanz in 30,1461 g Wasser gelöst $\Delta = 0,048$, M = 408,7.

c) N-Gehalt: 0,3590 g Substanz: 9,3 ccm N; t = 12°, b = 751 mm. Gefunden: 3,03% N.

3. Amygdalin aus Zwetschgenkernen.

a) Spezifische Drehung: Für c = 1,0420, $\alpha = -0,87^0$; $[\alpha]_D = -41,74^0$.

b) Mol.-Gewicht: 0,1088 g Substanz gelöst in 21,4141 g Phenol $\Delta = 0,09$, M = 423,6.

c) N-Gehalt: 0,3016 g Substanz: 8,3 ccm N; t = 12°, b = 759 mm. Gefunden: 3,22% N.

4. Amygdalin aus Kirschenkernen.

a) Spezifische Drehung: Für c = 1,0374, $\alpha = -0,86^0$; $[\alpha]_D = -41,49^0$.

b) Mol.-Gewicht: 0,3184 g Substanz in 29,843 g Wasser gelöst $\Delta = 0,048$, M = 417.

c) N-Gehalt: 0,4136 g Substanz: 10,9 ccm N; t = 13,5°, b = 743,5 mm. Gefunden: 3,04% N.

5. Amygdalin aus Aepfelkernen.

a) Spezifische Drehung: Für c = 1,0317, $\alpha = -0,85°$; $[\alpha]_D = -41,19°$.
b) Mol.-Gewicht: 0,5164 g Substanz in 49,70 g Wasser gelöst $\Delta = 0,045$, M = 428,8.
c) N-Gehalt: 0,3907 g Substanz: 10,8 ccm N; t = 17°, b = 755,5 mm. Gefunden: 3,18% N.

6. Amygdalin aus Quittenkernen.

a) Spezifische Drehung: Für c = 1,0298, $\alpha = -0,85°$; $[\alpha]_D = -41.27°$.
b) Mol.-Gewicht: 0,5155 g Substanz in 49,7076 g Wasser gelöst $\Delta = 0,042$, M = 453,6.
c) N-Gehalt: 0,2180 g Substanz: 5,8 ccm N; t = 9,5°, b = 738 mm. Gefunden: 3,10% N.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Bern.

Ueber
die Konstitution natürlicher Chrysazin-Derivate.

Von O. A. Oesterle.

(Eingegangen den 13. V. 1912.)

Von den bisher in Pflanzen aufgefundenen Anthrachinon-Abkömmlingen sind die Chrysophansäure, das Aloe-Emodin und das Rhein sicher als Derivate des Chrysazins erkannt worden[1]). Die genannten Substanzen zeigen untereinander insofern engere Beziehungen, als die Chrysophansäure ein homologes Chrysazin darstellt, das Aloe-Emodin als der entsprechende primäre Alkohol betrachtet werden muß und im Rhein die zugehörige Säure vorliegt. Die Seitenkette steht in den drei Verbindungen an ein und derselben Stelle, und es kommt ihr, wie aus zahlreichen Untersuchungen hervorgeht, eine β-Stellung zu. Ob aber der Seitenkette von den beiden β-Stellungen die Stellung 2 oder die Stellung 3 zuzuweisen ist, blieb noch eine offene Frage.

Die Tatsache, daß die Karboxylgruppe des sowohl aus Aloe-Emodin als auch aus Chrysophansäure darstellbaren Rheins nicht

---

[1]) Liebermann und Kostanecki, Ber. d. d. chem. Ges. **19** (1886), 2329. Oesterle und Riat, Arch. d. Pharm. 247 (1909), 416. Oesterle, Schweiz. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. **1911**, No. 46.

ohne weiteres abspaltbar ist, hat Fischer, Falco und Groß[1]) veranlaßt, diese Gruppe und somit auch die CH_3-Gruppe der Chrysophansäure und die CH_2OH-Gruppe des Aloe-Emodins in 3 anzunehmen. Aus Gründen, die ich schon früher dargelegt habe, glaubte ich dagegen für die Seitenkette die Stellung 2 befürworten zu dürfen. Meine Auffassung schien auch eine Stütze zu finden in dem Färbevermögen des Rheins. H. Rupe[2]), welcher Ausfärbungen mit Rhein vornahm, bezeichnet die Verbindung als einen richtigen Farbstoff, der gebeizte und ungebeizte Wolle färbt. Die Eigenschaft auf Beizen zu ziehen, kann, nach Kostanecki[3]), den Verbindungen der Anthrachinonreihe durch die zu einem Hydroxyl in Orthostellung befindliche Karboxylgruppe erteilt werden. So färbt z. B. das Xanthopurpurin (OH.OH.1.3.) Beizen nicht an, während mit Munjistin (OH.COOH.OH.1.2.3.) auf Eisen und auf Aluminium Färbungen erzielt werden. Da ferner, nach Kostanecki[4]) diejenigen Oxyanthrachinone nicht färben, welche in jedem Kerne je ein Hydroxyl enthalten, und Chrysazin demnach nicht als Farbstoff betrachtet werden kann, so war es naheliegend, auch in diesem Falle der Karboxylgruppe und namentlich deren Stellung zum Hydroxyl einen wesentlichen Anteil an dem tinktoriellen Verhalten des Rheins zuzuschreiben.

Die Lösung der Frage nach der Stellung der Karboxylgruppe im Rhein mußte auf einem Wege zu erreichen sein, welcher von Robinson und Simonsen[5]) zuerst begangen wurde, und den ich vor einiger Zeit weiter verfolgt habe. Robinson und Simonsen zeigten, daß im Rheindimethyläther die Karboxylgruppe durch den Aminorest ersetzt werden kann, und daß sich aus dem entstandenen Aminodimethoxyanthrachinon in der üblichen Weise entweder Dimethoxyanthrachinon oder Oxydimethoxyanthrachinon bildet. Indem ich, statt vom Rheindimethyläther, vom Rhein selbst ausging, erhielt ich ein Aminodioxyanthrachinon, aus welchem, wenn die Aminogruppe durch Wasserstoff ersetzt wird, Chrysazin entsteht. Bei dieser Gelegenheit bezeichnete ich das aus Rhein erhältliche Amino-Chrysazin als das zur endgültigen

---

[1]) Journ. f. prakt. Chem. **83** (1911), 214.

[2]) Chemie der natürlichen Farbstoffe, II. Teil, S. 143.

[3]) Noelting, La vie et les traveaux de St. de Kostanecki, Sep.-Abdr. Verhandlg. der schweiz. naturforschenden Gesellschaft, Solothurn 1911, S. 37.

[4]) Kostanecki, Ber. d. d. chem. Ges. 18 (1885), 2146, vergl. auch Noelting, Ztschr. f. angew. Chem. **1901,** 1021.

[5]) Transact. of the Chem. Soc. **95** (1909), 1094.

Aufklärung der Konstitution des Rheins geeignete Material. Ersetzt man in dem Amin die Aminogruppe, welche die Stelle des ursprünglich vorhandenen Karboxyls einnimmt, durch Hydroxyl, so gelangt man zu einem Oxy-Chrysazin, welches, je nachdem sich die Karboxylgruppe im Rhein in Stellung 2 oder 3 befindet, die β-ständige Hydroxylgruppe an der betreffenden Stelle enthält. Die Frage zu entscheiden, ob in diesem Oxy-Chrysazin das 1.2.8- oder das 1.3.8-Trioxyanthrachinon vorliegt, mußte keine Schwierigkeiten bieten, da das erstere von den Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning[1], Höchst, dargestellt wurde und zum Vergleich herangezogen werden konnte.

Während ich mit dieser Arbeit beschäftigt war, hat Léger[2] auf andere Weise die Stellung der Seitenkette in den natürlichen Chrysazin-Derivaten ermittelt. Durch zwölfstündiges Erhitzen von Tetranitro-Aloe-Emodin mit Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1,32 erhielt er außer den schon bekannten Einwirkungsprodukten wie Oxalsäure, Pikrinsäure und Chrysamminsäure, die 2.4.6-Trinitro-m-oxybenzoesäure. Diese Säure entsteht, wie Léger nachweisen konnte, bei der Aufspaltung der Chrysamminsäure durch Salpetersäure. Er schließt daraus, daß der Chrysamminsäure, die aus Tetranitro-Aloe-Emodin durch Oxydation der CH_2OH-Gruppe zu Karboxyl und Abspaltung von Kohlensäure gebildet wird, die von Robinson und Simonsen[3] aufgestellte Formel

OH CO OH
NO_2— —NO_2
CO
NO_2 NO_2

→

OH
NO_2— —NO_2
HOOC—
NO_2

zukommt. Bei dieser Annahme kommt für die Seitenkette im Tetranitro-Aloe-Emodin und somit auch im Aloe-Emodin selbst nur die Stellung 3 in Frage.

Den Beweis, daß in der Chrysophansäure die Methylgruppe ebenfalls die Stellung 3 einnimmt, hat Léger[4] vor ganz kurzer Zeit erbracht. Durch Verschmelzen von Chrysophansäure mit Kali-

---

[1]) D. R. P. 195 028, Chem.-Ztg. 1908, Rep., S. 108.

[2]) Journ. de Pharm. et de Chim. [7], 4 (1911), 241.

[3]) Chem. Soc. 25, S. 76.

[4]) Journ. de Pharm. et de Chim. [7], 5 (1912), 281.

hydrat bei 250—260° konnte er ein Gemisch verschiedener Säuren gewinnen und es glückte ihm, aus diesem Gemische die symmetrische Oxy-m-phthalsäure zu isolieren. Die Entstehung dieser Säure erklärt sich leicht, wenn die CH_3-Gruppe, die bei dem Schmelzprozeß zu Karboxyl oxydiert wird, in 3 angenommen wird:

OH CO OH —CH_3 CO → OH HOOC— —COOH

Da sowohl Aloe-Emodin als auch Chrysophansäure[1]) bei der Oxydation Rhein liefert, so ist durch die Arbeiten von L é g e r die Stellung der im Rhein befindlichen Karboxylgruppe ebenfalls festgelegt. Ich habe meine Untersuchung gleichwohl zu Ende geführt und bin zu der Bestätigung der von L é g e r gewonnenen Ansichten gelangt.

Die Darstellung des Amino-Chrysazins erfolgte in der früher beschriebenen Weise[2]). Während sich aus dem Rhein ohne besondere Schwierigkeiten das Säurechlorid und das Säureamid darstellen läßt, verläuft die Ueberführung des Amids in das Amin sehr wenig glatt und liefert nur geringe Ausbeuten. Das Amin wurde durch Auswaschen mit kalter Sodalösung und durch Umkrystallisieren aus Chloroform gereinigt, dann fein gepulvert und in Wasser suspendiert. Zu dem mit Schwefelsäure versetzten Gemisch wurde solange eine Lösung von Natriumnitrit gegeben, bis, nach längerem Stehen, mit Jodkaliumstärkepapier eine Reaktion eintrat. Hierauf wurde während einer Stunde auf dem Wasserbade erhitzt, der Niederschlag abfiltriert und mit Sodalösung ausgekocht. Aus der erkalteten, filtrierten, tief rot gefärbten Lösung schied sich auf Zu-

---

[1]) Im Journ. de Pharm. et de Chim. [7], 4 (1911), 562, schreibt ein Referent die Ueberführung der Chrysophansäure in Rhein mir zu. Es liegt mir daran, diese Angabe zu berichtigen. Die Oxydation der Chrysophansäure zu Rhein wurde von F i s c h e r, F a l c o und G r o ß (Journ. f. prakt. Chem. 83 [1911], 212) ausgeführt.

Einer Berichtigung bedarf ferner die Angabe von L é g e r (Journ. de Pharm. et de Chim. [7], 5 [1912], 283), daß es mir gelungen sei, Chrysophansäure in Aloe-Emodin umzuwandeln. Ich habe nicht Chrysophansäure in Aloe-Emodin, sondern dieses in Chrysophansäure übergeführt (Arch. d. Pharm. 249 [1911], 445).

[2]) Schweiz. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1911, No. 46.

satz von Säure das Trioxyanthrachinon als braunroter Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde in der üblichen Weise acetyliert. Versetzt man die Lösung des Acetats in Benzol mit wenig Petroläther, so werden gelbe harzartige Verunreinigungen ausgeschieden, und nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man das Acetat in blaßgelben, bei 197—198° schmelzenden Nadeln. Das durch Verseifen des Acetats mit verdünnter Kalilauge dargestellte Trioxyanthrachinon krystallisiert aus Benzol in prächtigen hellroten Nadeln, welche bei 277—278° schmelzen. Der Vergleich dieser Verbindung mit 1.2.8-Trioxyanthrachinon, das mir von den Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt worden ist, ergab folgendes:

	1.2.8-Trioxyanthrachinon (Höchst)	Trioxyanthrachinon aus Rhein
Schmelzpunkt	235—236°	277—278°
Schmelzpunkt des Acetats	223—224°	197—198°
Lösung in verd. Alkali . .	violett	rot mit schwachem Stich nach Violett
Lösung in konzentr. Alkali	blau	rot
Lösung in konzentrierter Schwefelsäure	kirschrot	orange

Aus diesem Vergleiche ergibt sich, daß, wenn im Rhein das Karboxyl durch die Aminogruppe und diese durch Hydroxyl ersetzt wird, nicht 1.2.8-Trioxyanthrachinon entsteht. Das Rhein enthält somit die Karboxylgruppe nicht in 2, sondern in 3, und in Uebereinstimmung mit den von Léger gewonnenen Resultaten muß dem Rhein die Formel

```
   OH        OH
   |    CO   |
  / \  /  \  / \
 |   ||    ||   |
  \ /  \  /  \ /—COOH
        CO
```

zukommen.

Vermutlich ist zu den Derivaten des Chrysazins auch das, gemeinschaftlich mit Rhein und Chrysophansäure vorkommende, als Frangula- (Rhabarber) Emodin bezeichnete Trioxymethylanthrachinon zu rechnen. Wie die Chrysophansäure in Rhein übergeführt werden kann, so läßt sich auch, wie Fischer und Groß[1]) gezeigt haben, das Frangula-Emodin zu einer Karbon-

[1]) Journ. f. prakt. Chem. 84 (1911), 376.

säure, der Emodinsäure oxydieren. Mit dem Rhein teilt die Emodinsäure die Eigenschaft, gegen Kohlensäure abspaltende Eingriffe sehr beständig zu sein. Es ist daher wahrscheinlich, daß auch in der Emodinsäure die Karboxylgruppe und folglich im Frangula-Emodin die Methylgruppe in 3 steht. Wahrscheinlich ist es ferner, daß im Frangula-Emodin die dritte Hydroxylgruppe sich nicht in Orthostellung zu einem der α-ständigen Hydroxyle befindet, da sonst die Verbindung ein homologes 1.2.8-Trioxyanthrachinon darstellen würde, was bei der Lösungsfarbe in Alkali nicht anzunehmen ist.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

238. Ueber methylierte Guanidine, II.

Von Martin Schenck.

In einer vorläufigen Mitteilung[1]) habe ich über die Resultate einiger Untersuchungen über methylierte Guanidine berichtet. Diese Untersuchungen sind inzwischen fortgeführt und zu einem gewissen Abschluß gebracht worden. Eine ausführliche Publikation darüber liegt in der „Zeitschrift für physiologische Chemie" Bd. 77, S. 328—393, vor. Es sollen hier jetzt diejenigen Beobachtungen, die seit Erscheinen der vorläufigen Mitteilung neu hinzugekommen sind, in Kürze nachgetragen werden.

1,1-Dimethylguanidin, $HN{=}C{<}^{N(CH_3)_2}_{NH_2}$.

Das 1,1-Dimethylguanidin[2]) ist von Kutscher und Lohmann[3]) im Hundeharn nach Verfütterung von Liebig's Fleischextrakt aufgefunden und in Gestalt seines bei 275—278° sich zersetzenden Pikrolonates isoliert worden. Denselben Zersetzungspunkt fanden Wheeler und Jamieson[4]) für das Pikrolonat des synthetischen, aus Thioharnstoffbromäthylat und Dimethylamin erhaltenen 1,1-Dimethylguanidins. Später hat

[1]) Dieses Archiv, Bd. 249, S. 463—480.
[2]) Ueber die Nomenklatur, siehe dieses Archiv, Bd. 249, S. 464.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, S. 423 und 49, S. 87.
[4]) Journ. of Biol. Chem., Bd. 4, S. 111—117.

dann Engeland[1]) aus dem Harn von Mensch und Hund nach anderer Methode eine Base in Form ihres Goldsalzes gewonnen, das von Engeland als Aurat desselben 1,1-Dimethylguanidins angesprochen wurde, in Tafeln oder glänzenden Blättchen krystallisierte, bei 144° schmolz und bei ca. 150° sich zersetzte. Da die Schmelzpunkte von Goldsalz und Platinsalz des synthetischen 1,1-Dimethylguanidins noch nicht bekannt waren, habe ich zur Bestimmung dieser Konstanten die Base in ähnlicher Weise dargestellt, wie dies von Wheeler und Jamieson geschehen war. Der Schmelzpunkt des nadelförmige Krystalle bildenden Goldsalzes wurde so bei 248° gefunden, so daß der von Engeland aufgefundene Körper nicht mit diesem Goldsalz identisch sein kann, es müßte sonst das aus Harn isolierte Goldsalz stark verunreinigt gewesen sein, was ja allerdings bei der Schwierigkeit seiner Darstellung nicht verwunderlich wäre.

Zur Darstellung von 1,1-Dimethylguanidin wurde Thioharnstoffmethyljodid (nach bekannter Methode[2]) bereitet) mit einem starken Ueberschuß von 33%iger, absolut-alkoholischer Dimethylaminlösung im zugeschmolzenen Rohr acht Stunden lang auf Dampfbadtemperatur erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde hierauf zur Verjagung von Methylmerkaptan und überschüssigem Dimethylamin auf dem Wasserbade stark eingedunstet, der krystallinische Rückstand mit Wasser aufgenommen und durch feuchtes Chlorsilber vom Jod befreit. Das Filtrat vom Jodsilber gab, nach starkem Konzentrieren, mit Goldchloridlösung eine Fällung, die nach ein- bis zweimaligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser in Gestalt nadelförmiger Krystalle vorlag, die bei 248° unter Zersetzung schmolzen, während sie bereits einige Grade niedriger etwas zu sintern begannen.

0,3034 g Substanz: 0,1403 g Au.
Gefunden 46,24% Au.
0,1879 g Substanz: 16,2 ccm N bei 9° und 728,8 mm Hg.
Gefunden 10,01% N.
Berechnet für $C_3H_9N_3.HAuCl_4$: 46,16% Au und 9,86% N.

Das Filtrat von der Goldbestimmung lieferte nach dem Einengen und Versetzen mit wässeriger Platinchloridlösung das Platinat des 1,1-Dimethylguanidins, das sich allmählich in Nadeln vom Zersetzungspunkt 225° ausschied.

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 57, S. 51 und Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genußmittel 1908, Bd. 2, S. 665.

[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 11, S. 493.

0,1315 g Substanz: 0,0439 g Pt.
Gefunden 33,38%; berechnet für $(C_3H_9N_3)_2H_2PtCl_6$: 33,36% Pt.

Ein Teil des Goldsalzes wurde nach Entfernen des Goldes durch Schwefelwasserstoff und Einengen des Filtrates vom Schwefelgold mit wässeriger Pikrinsäurelösung versetzt, worauf alsbald ein Pikrat ausfiel, das nach dem Umkrystallisieren bei 230° schmelzende, dünne Prismen bildete. Wheeler und Jamieson (l. c.) fanden den Schmelzpunkt für 1,1-Dimethylguanidinpikrat einige Grade niedriger, bei 224°.

Versuch zur Darstellung von 1,3-Dimethylguanidin,

$$CH_3N{=}C{<}^{NH.CH_3}_{NH_2}.$$

In der ersten Mitteilung (S. 476) war ein Versuch beschrieben worden, durch Einwirkung von Ammoniak auf das Jodäthylat des symmetrischen Dimethylsulfoharnstoffes (1,3-Dimethyl, 2-Aethylpseudothioharnstoffhydrojodid, $CH_3N = C(NHCH_3)(SC_2H_5)$. HJ) zum 1,3-Dimethylguanidin zu gelangen. Es resultierte hierbei indessen nicht 1,3-Dimethylguanidin, sondern die 1,2-Verbindung. Zu dem gleichen Ergebnis gelangte ich, als ich den freien Pseudothioharnstoff, $CH_3N{=}C(NHCH_3)(SC_2H_5)$, mit alkoholischem Ammoniak in derselben Weise wie das Hydrojodid behandelte. Der freie Pseudothioharnstoff wurde erhalten durch Versetzen einer ganz konzentrierten wässerigen Lösung des Hydrojodids mit starker Kalilauge und Trennen des abgeschiedenen Oels im Scheidetrichter. Nach Einwirkung des Ammoniaks konnte wieder 1,2-Dimethylguanidin gewonnen werden, das in Form seines bei 122° schmelzenden Goldsalzes isoliert wurde:

0,1030 g Substanz: 0,0476 g Au.
Gefunden 46,21%; berechnet für $C_3H_9N_3.HAuCl_4$: 46,16% Au.

1,1,2-Trimethylguanidin, $HN{=}C{<}^{N(CH_3)_2}_{NH.CH_3}$.

Diese Verbindung wurde, wie bereits erwähnt („Arch. d. Pharm." 249, S. 478), aus Methylthioharnstoffjodmethylat (Dimethylpseudothioharnstoffhydrojodid, $HN:C(NHCH_3)(SCH_3).HJ$) und Dimethylamin erhalten. Ich habe die Darstellung nach dieser Methode wiederholt und bei dieser Gelegenheit auch das Platinat der Base hergestellt. Das isolierte Goldsalz, das viermal umkrystallisiert wurde, um es von etwa anhaftenden geringen Mengen von dem seinerseits auch nicht ganz leicht wasserlöslichen Dimethyl-

aminaurat zu befreien, schmolz wieder, wie früher, bei 153—155° und krystallisierte in Nadeln und dünnen Blättchen.

0,2566 g Substanz: 0,1151 g Au.
Gefunden 44,86%; berechnet für $C_4H_{11}N_3 . HAuCl_4$: 44,69% Au.

Der Schmelzpunkt des 1,1,2-Trimethylguanidinaurats liegt also nur wenig niedriger als der der symmetrischen dreifach methylierten Verbindung (156°). Dagegen ist in dem Verhalten der Platinate der beiden Basen ein wesentlicher Unterschied. Als ich das Filtrat von der obigen Goldbestimmung nach starkem Konzentrieren mit Platinchloridlösung versetzte, schied sich nichts aus; erst nach weiterem starken Einengen erhielt ich beim Abkühlen einen Krystallbrei von feinen, manchmal etwas gebogenen Nädelchen. Sie wurden scharf abgesaugt, ohne nachzuwaschen, zwischen Filtrierpapier gut abgepreßt und im Wassertrockenschrank einige Zeit getrocknet; der Schmelzpunkt lag danach bei 172—173°.

0,0576 g Substanz (bei 100° getrocknet): 0,0185 g Pt.
Gefunden 32,12%; berechnet für Trimethylguanidinchloroplatinat 31,83% Pt.

Das Platinsalz des symmetrischen Trimethylguanidins bildet dagegen kurze Prismen, häufig auch briefkuvertartige Formen (vergl. „Arch. d. Pharm.“ 247, S. 481—483) und schmilzt bei 225 bis 227°; auch ist es in Wasser bei weitem nicht so leicht löslich wie das der unsymmetrischen Verbindung.

Versuch zur Darstellung von 1,1,3-Trimethylguanidin,

$$CH_3N{=}C{<}^{N(CH_3)_2}_{NH_2}.$$

Dem bisher noch nicht bekannten 1,1,3-Trimethylguanidin konnte man möglicherweise bei einer im Sinne der folgenden Gleichung verlaufenden Reaktion begegnen:

$$CH_3N{=}C{<}^{N(CH_3)_2}_{SCH_3} + NH_3 = CH_3N{=}C{<}^{N(CH_3)_2}_{NH_2} + CH_3SH.$$

Zur Prüfung dieser Annahme wurde zunächst das Trimethylthioharnstoffjodmethylat: $CH_3N = C\,(N[CH_3]_2)\,(SCH_3)\,.\,HJ$ dargestellt: Trimethylthioharnstoff, nach Dixon[1]) aus Methylsenföl und Dimethylamin bereitet (F. P. 87—88°), wurde in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst und die berechnete Menge von

[1]) Journ. of the Chem. Soc., Bd. 67, S. 556—565.

Jodmethyl zugegeben[1]); dabei trat geringe Erwärmung ein. Die klare Lösung wurde dann ein bis zwei Tage lang im verschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur stehen gelassen, hierauf auf dem Wasserbade verdunstet, bis ein zäher, etwas braungefärbter Sirup hinterblieb. Der letztere war meistens nicht zum Krystallisieren zu bringen, nur einmal erstarrte er nach längerem Stehen im Exsikkator zu einer strahlig-krystallinischen Masse.

Zu dem weiteren Versuch wurde der Sirup mit einem Ueberschuß von 15%igem alkoholischem Ammoniak im zugeschmolzenen Rohr 12 Stunden lang auf Dampfbadtemperatur erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde hierauf stark eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und durch feuchtes Chlorsilber vom Jod befreit. Das Filtrat vom Jodsilber lieferte, nach starkem Einengen, mit Goldchloridlösung ein Goldsalz, das nach zwei- bis dreimaligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser in Nadeln und dünnen Blättchen vorlag. Es zeigte die größte Aehnlichkeit mit dem auf S. 309 beschriebenen Aurat des 1,1,2-Trimethylguanidins: beide Goldsalze schmolzen, am selben Thermometer nebeneinander erhitzt, genau bei der gleichen Temperatur: 153—155°. Auch nach dem Mischen der beiden Salze blieb der Schmelzpunkt derselbe. Eine Analyse des aus Trimethylthioharnstoffjodmethylat und Ammoniak erhaltenen Goldsalzes ergab:

0,2457 g Substanz: 0,1100 g Au.

Gefunden 44,77%; berechnet für $C_4H_{11}N_3 . HAuCl_4$: 44,69% Au.

Eine andere Probe desselben Goldsalzes wurde vom Gold durch H_2S befreit und das Filtrat vom Schwefelgold mit dem von der Goldbestimmung vereinigt. Nach dem Eindampfen und Versetzen mit Platinchlorid resultierte eine Platinlösung, die erst nach sehr starkem Konzentrieren auf dem Wasserbad beim Abkühlen einen Krystallbrei von feinen, teilweise etwas gebogenen Nädelchen lieferte. Diese Nädelchen glichen ganz den auf S. 309 beschriebenen; sie zeigten denselben Schmelzpunkt wie diese: 172—173°, der sich auch nach dem Vermischen der beiden Platinate nicht änderte, und gaben bei der Analyse denselben Platinwert:

0,1162 g Substanz (bei 100° getrocknet): 0,0373 g Pt.

Gefunden 32,10%; berechnet für Trimethylguanidinchloroplatinat 31,83% Pt.

Nach dem Vorstehenden kann es somit keinem Zweifel unterliegen, daß das aus Trimethylthioharnstoffjodmethylat und Am-

[1]) Vergl. auch Delépine, Bull. Soc. Chim. de France (4), Bd. 7, S. 988—993: Jodhydrate der Tetraalkylpseudothioharnstoffe.

moniak gebildete vermeintliche 1,1,3-Trimethylguanidin mit der auf S. 309 beschriebenen 1,1,2-Verbindung identisch ist. Für die 1,1,3-Trimethylbase gilt daher dasselbe, was früher für 3-Methylguanidin und 1,3-Dimethylguanidin (vergl. „Arch. d. Pharm." 249, S. 473 bezw. 477) gesagt wurde: es dürfte sich die 1,1,3-Verbindung in dem Momente ihrer Entstehung in die stabilere 1,1,2-Verbindung umlagern. Auf alle Fälle hat, wenn man Ausgangsmaterial: $CH_3N{=}C(N[CH_3]_2)(SCH_3)$ und Endprodukt: $HN{=}C(N[CH_3]_2)(NHCH_3)$ miteinander vergleicht, eine Verschiebung der doppelten Bindung stattgefunden.

1,2,3-Trimethylguanidin, $CH_3N{=}C{<}{NH.CH_3 \atop NH.CH_3}$.

Das 1,2,3-Trimethylguanidin habe ich früher nach einer von Hofmann[1]) für die Darstellung der entsprechenden Triäthylverbindung angegebenen Reaktion erhalten, nämlich durch Entschwefeln von symmetrischem Dimethylsulfoharnstoff durch Quecksilberoxyd bei Gegenwart von Methylamin (vergl. „Arch. d. Pharm." 247, S. 482 und 483). Neuerdings habe ich den Verlauf der Hofmann'schen Reaktion aufzuklären gesucht. Wie schon in der vorläufigen Mitteilung erwähnt („Arch. d. Pharm." 249, S. 473 und 474), kann man annehmen, daß bei der Einwirkung von Quecksilberoxyd und Methylamin auf s-Dimethylsulfoharnstoff zunächst ein Cyanamidderivat und zwar Dimethylcarbodiimid[2]), $CH_3N{=}C{=}NCH_3$, entsteht, an welches sich dann Methylamin unter Bildung von 1,2,3-Trimethylguanidin anlagert. Es würde also die Reaktion in zwei Phasen verlaufen, die sich durch die folgenden Gleichungen wiedergeben lassen:

a) $S{=}C(NHCH_3)_2 + HgO = CH_3N{=}C{=}NCH_3 + HgS + H_2O$,
und
b) $CH_3N{=}C{=}NCH_3 + CH_3NH_2 = CH_3N{=}C(NHCH_3)_2$.

Eine Stütze findet diese Anschauung in dem folgenden Versuch. Krystallisierter, symmetrischer Dimethylsulfoharnstoff, nach bekannter Methode aus Methylsenföl und Methylamin bereitet, wurde nach längerem Stehen im Exsikkator in heißem, über metallischem Natrium getrocknetem Benzol gelöst und auf dem Wasserbade solange mit trockenem, gelben Quecksilberoxyd behandelt, bis eine filtrierte Probe mit ammoniakalischer Silber-

---

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 2, S. 600 ff.

[2]) In ganz analoger Weise vollzieht sich ja auch bekanntlich die Bildung des Diphenylcarbodiimids, $C(:NC_6H_5)_2$.

lösung sich nicht mehr schwärzte. Das Verfahren entsprach also dem von Chancel[1]) für die Darstellung von Dipropylcarbodiimid angegebenen.

Die nach dem Erkalten vom Schwefelquecksilber abfiltrierte, benzolische Lösung mußte das nach der obigen Gleichung a) gebildete Dimethylcarbodiimid enthalten. Ohne das letztere weiter zu isolieren, erwärmte ich die Benzollösung einige Zeit mit einem Ueberschuß an 33%igem alkoholischem Methylamin auf dem Wasserbade; das Reaktionsprodukt wurde hierauf in einer Schale verdunstet, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert und mit Goldchloridlösung versetzt. Das sich alsbald ausscheidende Goldsalz zeigte nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser den für symmetrisches Trimethylguanidinaurat früher beobachteten Schmelzpunkt 156° und lieferte auch bei der Analyse den geforderten Goldwert.

0,2543 g Substanz: 0,1133 g Au.

Gefunden 44,55% Au; berechnet für $C_4H_{11}N_3 . HAuCl_4$: 44,69% Au.

Auf diese Weise war also die von Hofmann angegebene Reaktion in ihre beiden Phasen zerlegt worden.

Erwähnt sei noch, daß Hofmann (l. c.) beim Entschwefeln von Diäthylsulfoharnstoff mittels Quecksilberoxyds bei Abwesenheit von Aminbasen symmetrischen Diäthylharnstoff erhielt, dessen Bildung durch Addition von Wasser an zunächst entstandenes Diäthlycarbodiimid ungezwungen erklärt werden kann, wie ja auch Chancel (l. c.) angibt, daß Dipropylcarbodiimid bei Gegenwart von Wasser leicht in symmetrischen Dipropylharnstoff übergeht.

Chancel konnte nämlich selbst beim Entschwefeln von Dipropylsulfoharnstoff in trockener Benzollösung mit trockenem Quecksilberoxyd die Bildung von s-Dipropylharnstoff nachweisen, es genügt offenbar schon das bei der Entstehung des Carbodiimids auftretende Wasser (S. 311, Gleichung a), um einen Teil des Diimids durch Wasseranlagerung in den entsprechenden Harnstoff überzuführen. Dementsprechend habe ich ebenfalls bei der gleichen Behandlung von Dimethylsulfoharnstoff Dimethylharnstoff erhalten. Filtriert man nämlich die oben erwähnte Benzollösung nicht nach dem Erkalten, sondern noch heiß vom gebildeten Schwefelquecksilber ab, so scheiden sich im Filtrat beim Erkalten allmählich nadelförmige Krystalle, die bei 106° schmelzen,

---

[1]) Compt. rend., Bd. 116, S. 329 u. 330; vergl. auch Ber. der deutsch. chem. Ges., Bd. 26, R., S. 189.

in ziemlich reichlicher Menge ab. Als Schmelzpunkt des s-Dimethylharnstoffs wird in Beilstein's Handbuch 99,5—102,5°, von Degner und v. Pechmann (Ber. 30, 651) 100°, von Fichter und Becker (Ber. 44, 3481) für nahezu reine Substanz 96° angegeben. Daß es sich bei meinen Versuchen wirklich um diesen Körper handelte, ergab eine Stickstoffbestimmung:

0,1023 g Substanz (exsikkatortrocken): 28,4 ccm N bei 14° und 733,2 mm Hg.

Gefunden 31,86%; berechnet für $C_3H_8N_2O$: 31,86% N.

Das Filtrat von dem ausgeschiedenen Dimethylharnstoff ließ ich bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten, es schieden sich keine Krystalle mehr aus und es hinterblieb ein eigentümlich riechender zäher Sirup. Dieser wurde mehrmals mit Wasser eingedampft, dann noch kurze Zeit in wässeriger Lösung am Rückflußkühler erhitzt; nach dem starken Einengen der filtrierten Lösung schieden sich nadelförmige Krystalle aus, die aber merkwürdigerweise nicht, wie erwartet worden war, aus s-Dimethylharnstoff bestanden, vielmehr ca. 70° höher schmolzen, bei 176°. Da die Menge dieser Krystalle nur eine sehr geringe war, konnte eine Analyse leider nicht ausgeführt werden. Denkbar wäre es, daß es sich um ein Polymerisationsprodukt des Dimethylcarbodiimids handelte. Das letztere scheint überhaupt sehr reaktionsfähig zu sein bezw. leicht eine Zersetzung zu erfahren, denn die Mutterlauge der ausgeschiedenen Krystalle vom F. P. 176°, die beim Stehen im Exsikkator sirupös wurde, lieferte nach dem Ansäuern mit Salzsäure und Versetzen der Lösung mit Goldchlorid ein Goldsalz, das sich als 1,2,3-Trimethylguanidinaurat erwies: es schmolz nämlich bei 156° und gab bei der Analyse den für dieses Aurat geforderten Goldwert.

0,2847 g Substanz: 0,1272 g Au.

Gefunden 44,68%; berechnet für $C_4H_{11}N_3 . HAuCl_4$: 44,69% Au.

Man kann demnach eine Zersetzung des Dimethylcarbodiimids unter Bildung von Methylamin mit Wahrscheinlichkeit annehmen, das Methylamin lagert sich dann an noch unzersetztes Carbodiimid an und auf diese Weise entsteht symmetrisches Trimethylguanidin. Ebenso ist wohl auch die Bildung des letzteren beim Entschwefeln des symmetrischen Dimethylsulfoharnstoffs mit Quecksilberoxyd in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Ammoniak zu erklären (vergleiche die vorläufige Mitteilung, „Arch. d. Pharm." 249, S. 474 und 475). Erwähnt sei noch die Angabe von Hofmann (l. c.), daß die beim Entschwefeln von Diäthylsulfoharnstoff in Gegenwart

von Ammoniak sich abspielenden Reaktionen komplizierterer Natur seien. Bestimmte Reaktionsprodukte werden nicht genannt, auch in der späteren Literatur habe ich nichts darauf Bezügliches finden können.

Das symmetrische Trimethylguanidin läßt sich auch, wie bereits in der vorläufigen Mitteilung („Arch. d. Pharm" **249**, S. 479) erwähnt wurde, nach der Alkylpseudothioharnstoffmethode darstellen. Ueberhaupt ist die Anwendbarkeit dieser Methode zur Bereitung von methylierten (und wohl auch von anderen alkylierten) Guanidinen eine ganz allgemeine. Bei einigen nach der genannten Methode angestellten Versuchen resultierte übrigens ebenfalls symmetrisches Trimethylguanidin, obwohl die Entstehung dieser Base unter den obwaltenden Bedingungen von vornherein gar nicht zu erwarten war (vergl. weiter unten).

1,1,2,2-Tetramethylguanidin, $HN{=}C{<}^{N(CH_3)_2}_{N(CH_3)_2}$.

Die Darstellung dieser Base gelang bei der Behandlung des Tetramethylthioharnstoffjodmethylats mit Ammoniak.

Zur Ausführung des Versuches bereitete ich mir zunächst den Tetramethylthioharnstoff: $S = C(N[CH_3]_2)_2$, nach den Angaben von Berthoud[1]) und Delépine[2]), indem ich Thiophosgen mit benzolischer Dimethylaminlösung im zugeschmolzenen Rohr mehrere Stunden im Dampfbad erhitzte. Das Reaktionsprodukt wurde dann von dem gebildeten Dimethylaminchlorhydrat durch Ausschütteln mit Wasser befreit, die Benzollösung verdunstet und der Verdunstungsrückstand aus Aether umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt der Krystalle lag bei 78°, in Uebereinstimmung mit den Angaben von Delépine, während Berthoud 73,8° beobachtet hatte. Der Tetramethylsulfoharnstoff wurde nun nach der Vorschrift Delépine's (l. c.) in ätherischer Lösung mit Jodmethyl behandelt, worauf alsbald die Ausscheidung des Additionsproduktes in Gestalt einer weißen, zum Teil an den Wandungen und am Boden des Gefäßes anhaftenden Krystallmasse begann. Nach zweitägigem Stehen des Gemisches im verschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur wurden die sehr hygroskopischen Krystalle schnell abgesaugt, mit Aether nachgewaschen, zwischen Filtrierpapier abgepreßt und im Exsikkator aufbewahrt.

---

[1]) Dissertation, Lausanne, 1905, S. 61.

[2]) Bull. Soc. Chim. de France (4), Bd. 7, S. 988—993; vergl. auch O. Billeter, Ber. d. deutsch. chem. Ges., Bd. 43, S. 1857.

Die Behandlung des Jodmethylats mit alkoholischem Ammoniak geschah in der bereits wiederholt geschilderten Weise: im Rohr bei Dampfbadtemperatur, die Dauer des Erhitzens betrug 9 Stunden. Das Reaktionsprodukt wurde stark eingedunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und durch feuchtes Chlorsilber vom Jod befreit. Das Filtrat vom Jodsilber lieferte nach dem Einengen und Versetzen mit Goldchloridlösung ein in Wasser schwer lösliches Goldsalz, das nach zweimaligem Umkrystallisieren den Schmelzpunkt 142° zeigte. Beim Auflösen in heißem Wasser wird das Aurat zuerst ölig, auch beim Erkalten der Lösung scheidet es sich bisweilen ölig aus, um aber bald in die krystallisierte Form (Nädelchen) überzugehen.

0,4290 g Substanz: 0,1869 g Au.
Gefunden 43,57%; berechnet für $C_5H_{13}N_3.HAuCl_4$: 43,32% Au.

Das Filtrat der Analyse wurde nochmals ins Goldsalz übergeführt, das wieder bei 142° schmolz.

0,1542 g Substanz: 0,0668 g Au.
Gefunden 43,32%; berechnet 43,32% Au.

In der Mutterlauge des zuerst analysierten Aurates war noch eine andere Goldverbindung von höherem Schmelzpunkt und höherem Goldwert in geringer Menge enthalten. Dieses Goldsalz schmolz unscharf zwischen 210 und 220° und gab bei der Analyse 45,71% Au.

Bei einer Wiederholung des Versuches erhielt ich dasselbe Tetramethylguanidingoldsalz, der Schmelzpunkt lag diesmal bei 142—144°.

0,2496 g Substanz: 0,1080 g Au.
Gefunden 43,27% Au.
0,1697 g Substanz: 13,5 ccm N bei 12° und 748,5 mm Hg.
Gefunden 9,38% N; berechnet für $C_5H_{13}N_3.HAuCl_4$: 43,32% Au und 9,25% N.

Das dem Goldsalz entsprechende Platinat bildet in Wasser sehr leicht lösliche Nädelchen. Auch das Pikrat des 1,1,2,2-Tetramethylguanidins ist in Wasser ziemlich leicht löslich, weshalb es sich bei einem Ueberschuß an Pikrinsäure mit dieser vermengt ausscheiden kann; es bildet Nadeln, die in charakteristischer Weise zu viereckigen, gleichseitigen Tafeln zusammengelagert sind; der Schmelzpunkt des Pikrats liegt bei 130°.

Was den Verlauf der eben skizzierten Reaktion anbetrifft, so kann man sich ihn in verschiedener Weise vorstellen. Dem Jodmethylat des Tetramethylsulfoharnstoffs kommt, da es durch

direkte Addition von Jodmethyl an den Sulfoharnstoff entsteht, eine der beiden folgenden Formeln zu:

$$\begin{matrix} CH_3S \\ J \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} N(CH_3)_2 \\ N(CH_3)_2 \end{matrix} \quad \text{oder vielleicht besser} \quad \begin{matrix} CH_3 \\ J \end{matrix} \!\!>\! S = C \!<\!\! \begin{matrix} N(CH_3)_2 \\ N(CH_3)_2. \end{matrix}$$

Der dem Jodmethylat entsprechenden freien Pseudothioharnstoffbase müßte man im Gegensatz zu den anderen freien Alkylpseudothioharnstoffen eine hydroxylhaltige Formel zuschreiben:

$$\begin{matrix} CH_3S \\ HO \end{matrix} \!\!>\! C \!<\!\! \begin{matrix} N(CH_3)_2 \\ N(CH_3)_2 \end{matrix} \quad \text{oder} \quad \begin{matrix} CH_3 \\ HO \end{matrix} \!\!>\! S = C \!<\!\! \begin{matrix} N(CH_3)_2 \\ N(CH_3)_2. \end{matrix}$$

Wie man nun auch die Einwirkung von Ammoniak auf das Jodmethylat formulieren will, sie muß unter Abspaltung von Merkaptan und Wasser jedenfalls zum symmetrisch vierfach substituierten Guanidin führen.

1,1,2,3-Tetramethylguanidin, $CH_3N=C \!<\!\! \begin{matrix} N(CH_3)_2 \\ NHCH_3. \end{matrix}$

Das unsymmetrische Tetramethylguanidin wurde beim Behandeln von 1,2,3-Trimethylpseudothioharnstoff mit Dimethylamin erhalten nach der Gleichung:

$$CH_3N=C \!<\!\! \begin{matrix} SCH_3 \\ NH.CH_3 \end{matrix} + NH(CH_3)_2 = CH_3N=C \!<\!\! \begin{matrix} N(CH_3)_2 \\ NH.CH_3 \end{matrix} + CH_3SH,$$

wie bereits in der vorläufigen Mitteilung (S. 480) erwähnt worden war. Von dem als Ausgangsmaterial dienenden Trimethylpseudothioharnstoff war früher (l. c. S. 480) angegeben worden, daß er bei gewöhnlicher Temperatur eine krystallinische Masse bilde. Es sind diese Krystalle, die wohl aus einer Verbindung des Pseudothioharnstoffs mit Aether bestehen, aber sehr unbeständig. Wird nämlich die ätherische Lösung der Pseudobase, wie dies immer geschah, in einem starkwandigen Gefäß an der Saugpumpe verdunstet, so treten bei einem bestimmten Punkte der Konzentration an den Gefäßwandungen, die durch eine sich außen bildende Eiskruste gekühlt sind, Krystalle auf, die aber beim weiteren Saugen wieder verschwinden, worauf eine ölige Flüssigkeit hinterbleibt.

Als eine größere Menge dieses Oels (ca. 5 g) mit überschüssiger, 33%iger alkoholischer Dimethylaminlösung zusammengebracht und 14 Tage im verschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen wurde, machte die Isolierung des gebildeten methylierten Guanidins als Goldsalz Schwierigkeiten. Da nämlich ein Teil des

Pseudothioharnstoffs unverändert geblieben war, enthielt die Goldfällung eine Beimengung des Goldsalzes von Trimethylpseudothioharnstoff. Der letztere ist nun, wie früher erwähnt („Arch. d. Pharm.“ 249, S. 479), in wässeriger Lösung gegen Wärme empfindlich, es gelang deshalb die Trennung der beiden Goldsalze in der folgenden Weise. Die Goldfällung wurde mit der Mutterlauge auf dem Dampfbad zur Trockne gebracht, der Rückstand in heißem Wasser gelöst, die Lösung vom ausgeschiedenen Gold durch Filtrieren befreit und das Filtrat nach erneutem Zusatz von Goldchlorid wieder zur Trockne verdampft. Diese Operation wiederholte ich so lange, bis eine klare, beim Erhitzen nicht mehr zersetzliche Goldlösung resultierte, aus der sich beim Erkalten das Aurat des Tetramethylguanidins ausschied. Nach nochmaligem Umkrystallisieren zeigte dieses Goldsalz den Schmelzpunkt 115—117°.

0,2015 g Substanz: 0,0873 g Au.

Gefunden 43,32% Au.

0,1542 g Substanz: 12,4 ccm N bei 16° und 752,9 mm Hg.

Gefunden 9,41% N; berechnet für $C_5H_{13}N_3 . HAuCl_4$: 43,32% Au und 9,25% N.

Das dem Goldsalz entsprechende Platinat habe ich bis jetzt in einwandfreier Form noch nicht erhalten können, es ist in Wasser jedenfalls sehr leicht löslich. Auch das Pikrat des unsymmetrischen Tetramethylguanidins ist in Wasser ziemlich leicht löslich, es bildet kurze Prismen vom Schmelzpunkt 158—160°.

Das 1,1,2,3-Tetramethylguanidin ließ sich ferner beim Erhitzen von 1,2,3-Trimethylpseudothioharnstoffhydrojodid: $CH_3N=C(NHCH_3)(SCH_3) . HJ$ („Arch. d. Pharm.“ 249, 478 und 479) mit alkoholischer Dimethylaminlösung, sowie bei der gleichen Behandlung von 1,3-Dimethyl, 2-äthylpseudothioharnstoffhydrojodid: $CH_3N=C(NHCH_3)(SC_2H_5) . HJ$ (Ibid., S. 476) gewinnen. In beiden Fällen entstand daneben aber auch das in Alkohol schwer lösliche Hydrojodid des symmetrischen Trimethylguanidins (im ersteren Falle allerdings nur in sehr geringer Menge). Wie die Bildung dieser symmetrischen Verbindung hier zustande kommt, läßt sich noch nicht mit Bestimmtheit sagen; man kann annehmen, daß ein Teil des Pseudothioharnstoffhydrojodids auf anderweitige Art eine Zersetzung unter Abspaltung von Methylamin erfährt, das mit einem anderen unverändert gebliebenen Teile des Hydrojodids unter Entstehung von 1,2,3-Trimethylguanidin sich umsetzen würde.

Das Auftreten des unsymmetrischen Tetramethylguanidins hätte man auch noch bei einer anderen Reaktion erwarten können,

nämlich bei der Einwirkung von Methylamin auf das Tetramethylpseudothioharnstoffhydrojodid im Sinne der folgenden Gleichung:

$$CH_3N=C\begin{cases}N(CH_3)_2\\SCH_3\end{cases} + NH_2CH_3 = CH_3N=C\begin{cases}N(CH_3)_2\\NH\cdot CH_3\end{cases} + CH_3SH.$$

Es konnte jedoch bei dieser Reaktion keine Spur von Tetramethylguanidin nachgewiesen werden; das gebildete Guanidin war vielmehr ausschließlich die 1,2,3-Trimethylverbindung, gleichgültig, ob der Versuch bei 100° oder bei gewöhnlicher Temperatur angestellt wurde. Das als Ausgangsmaterial dienende Tetramethylpseudothioharnstoffhydrojodid ist bereits oben (S. 309 und 310) beschrieben worden, es bildete einen etwas braun gefärbten zähen Sirup. Ein Teil dieses Sirups wurde in einem Ueberschuß von 33%iger alkoholischer Methylaminlösung gelöst und die Lösung im Bombenrohr 7—8 Stunden auf Dampfbadtemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten hatten sich in dem Rohr lange weiße Krystallnadeln ausgeschieden. Ohne Rücksicht hierauf zu nehmen, wurde das Reaktionsprodukt bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und nach Entfernung des Jods durch Chlorsilber in ein Goldsalz übergeführt, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus heißem Wasser bei 157—158° schmolz (F. P. des symmetrischen Trimethylguanidinaurats 156°).

0,3322 g Substanz: 0,1485 g Au.
Gefunden 44,70%; berechnet für $C_4H_{11}N_3.HAuCl_4$: 44,69% Au.

Das Filtrat der Goldbestimmung wurde zur Darstellung des Platinats, das, entsprechend früheren Beobachtungen, bei 226—227° schmolz, verwendet.

0,1656 g Substanz: 0,0526 g Pt.
Gefunden 31,76%; berechnet für $(C_4H_{11}N_3)_2.H_2PtCl_6$: 31,83% Pt.

Der Rest des Goldsalzes wurde nach Entfernen des Goldes durch H_2S in das Hydrojodid übergeführt (vergl. „Arch. d. Pharm." 249, 472): schöne weiße Nadeln, die sich bis 290° nicht veränderten.

Aus den vereinigten Goldmutterlaugen erhielt ich beim vorsichtigen Eindunsten noch eine ganze Reihe von Krystallisationen, die alle das gleiche Aussehen und den gleichen Schmelzpunkt (ca. 156°) zeigten. Wäre unsymmetrisches Tetramethylguanidinaurat, dessen in Wasser schwer lösliches Goldsalz bei 115—117° schmilzt, beigemengt gewesen, so hätte dadurch eine Beeinflussung des Schmelzpunktes stattfinden müssen.

Als der gleiche Versuch bei Zimmertemperatur angestellt wurde, schieden sich aus der im verschlossenen Gefäß befindlichen Lösung allmählich die langen weißen Nadeln des Trimethylguanidinhydrojodids aus. Nach ca. 14 Tagen schienen sich diese nicht mehr zu vermehren, sie wurden deshalb abfiltriert und das Filtrat zur Trockne verdunstet, wobei nur ein spärlicher Rückstand hinterblieb. Aus dem letzteren wurde versucht ein Goldsalz zu erhalten: außer wenigen Nädelchen, die wohl aus Trimethylguanidinaurat bestanden, lieferte die Goldlösung auch beim starken Konzentrieren nur etwas reduziertes Gold. Die Ausbeute an Hydrojodid hatte bei diesem Versuch ca. 90% der theoretischen Menge betragen, dabei ist zu berücksichtigen, daß der als Ausgangsmaterial gewogene zähe Sirup jedenfalls noch nicht ganz wasserfrei war.

Die Entstehung von symmetrischem Trimethylguanidin bei der Einwirkung von Methylamin auf 1,1,2,3-Tetramethylpseudothioharnstoff kann man sich in der Weise vorstellen, daß aus anfangs gebildetem as-Tetramethylguanidin, $CH_3N{=}C(N[CH_3]_2)\,(NHCH_3)$, eine Verdrängung des Dimethylaminrestes durch den Methylaminrest stattfand, oder daß der Tetrapseudothioharnstoff, $CH_3N{=}C(N[CH_3]_2)\,(SCH_3)$, selbst diese Verdrängung erfuhr und die dabei resultierende Trimethylverbindung, $CH_3N{=}C(NHCH_3)\,(SCH_3)$, mit Methylamin in bekannter Weise in Reaktion trat. Der Ersatz von Dimethylamin durch Methylamin läßt sich so denken, daß das Tetramethylguanidin bezw. der Pseudothioharnstoff zunächst an die Doppelbindung Methylamin anlagern, worauf dann eine Abspaltung von Dimethylamin aus den entstandenen labilen Zwischenkörpern erfolgt:

$$CH_3N{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown NHCH_3\end{matrix} \rightarrow \left[\begin{matrix}CH_3HN\diagdown\\ CH_3HN\diagup\end{matrix}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown NHCH_3\end{matrix}\right] \rightarrow \begin{matrix}CH_3N\\ \|\\ C\\ \wedge\\ CH_3HN\ \ NHCH_3\end{matrix}\text{, oder}$$

$$CH_3N{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown SCH_3\end{matrix} \rightarrow \left[\begin{matrix}CH_3HN\diagdown\\ CH_3HN\diagup\end{matrix}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown SCH_3\end{matrix}\right] \rightarrow \begin{matrix}CH_3N\\ \|\\ C\\ \wedge\\ CH_3HN\ \ SCH_3.\end{matrix}$$

Der Nachweis des gebildeten Dimethylamins gelang in der Tat bei einem zu diesem Zwecke ausgeführten Versuch. Das Jodmethylat wurde wieder wie oben mit Methylaminlösung erhitzt, das Reaktionsprodukt in einem Erlenmeyerkolben eingedampft; die hierbei entwickelten flüchtigen Produkte wurden durch einen hindurchgesaugten Luftstrom mitgeführt und in konzentrierter

Salzsäure aufgefangen. Die weißlich getrübte salzsaure Lösung klärte ich durch Filtrieren und engte das Filtrat noch etwas ein. Es wurde dann Goldchlorid hinzugegeben. Beim vorsichtigen Einengen der Goldlösung schieden sich nacheinander verschiedene Krystallisationen aus, die aber alle aus einem Gemenge der Aurate von Dimethylamin und dem bei dem Versuch in großem Ueberschuß angewendeten Methylamin bestanden. Auch nach Ueberführung der Goldsalze in die Platinate ließ sich eine Trennung von Methylamin und Dimethylamin nicht durchführen. Es wurde deshalb aus den Platinsalzen durch H_2S das Platin, aus der Goldmutterlauge in der gleichen Weise das Gold entfernt; die vereinigten Filtrate von den Edelmetallsulfiden wurden stark konzentriert und nach Zusatz von wenig Salzsäure mit festem Natriumnitrit erst bei gewöhnlicher Temperatur, dann bei gelinder Wärme behandelt, bis keine Gasentwickelung mehr stattfand. Die Flüssigkeit wurde dann mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung verdunstet. Das hierbei restierende Oel, in welchem das Nitrosodimethylamin vorliegen mußte, wurde einige Stunden mit starker Salzsäure auf dem Dampfbade erwärmt. Auf Zugabe von Goldchlorid zu der salzsauren Lösung schieden sich allmählich gelbe Nadeln aus, die, verglichen mit reinem Dimethylaminaurat, bei derselben Temperatur (205°) schmolzen und auch den verlangten Goldgehalt aufwiesen.

0,1003 g Substanz: 0,0515 g Au.
Gefunden 51,35% Au; berechnet für $C_2H_7N.HAuCl_4$: 51,21% Au.

Die Mutterlauge des Aurats wurde durch H_2S vom Gold befreit und das Filtrat vom Schwefelgold nach Vereinigung mit dem Filtrat der Analyse stark eingeengt. Nach Zugabe von Platinchlorid und weiterem Konzentrieren schieden sich beim ruhigen Stehen gut ausgebildete, prismenförmige Krystalle aus, die, mit reinem Dimethylaminplatinchlorid verglichen, dasselbe Aussehen und denselben Schmelzpunkt: 211—212° zeigten.

Erwähnt sei noch, daß das zum Versuch verwendete Methylamin frei war von Dimethylamin, wie ich mich an einer Probe überzeugen konnte, die nach Einwirkung von salpetriger Säure mit dem L i e b e r m a n n'schen Nitrosoreagens, Phenol und konzentrierter Schwefelsäure, geprüft wurde: der Ausfall der Reaktion war ein negativer.

Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, daß bei der Einwirkung von Methylamin auf Tetramethylspeudothioharnstoffhydrojodid eine Abspaltung von Dimethylamin stattfindet.

(Fortsetzung folgt.)

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.




ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 250. Heft 5.



BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1912.



Ausgegeben den 20. Juli 1912.

INHALT.

Eingegangene Beiträge.

H. von Liebig, Ueber chemische Wirkungen des Methyl- und Aethylalkohols.

J. Brandl und **G. Schärtel**, Untersuchung über das Fagopyrum-Rutin.

M. Scholtz, Die Löslichkeit der Alkaloide in basischen Lösungsmitteln.

(Geschlossen den 10. VII. 1912.)

Anzeigen.

Pentamethylguanidin, $CH_3N{=}C\langle{N(CH_3)_2 \atop N(CH_3)_2}$.

Bereits in der vorläufigen Mitteilung (dieses Archiv 249, S. 473) war erwähnt worden, daß beim 12 stündigen Erhitzen von Methylimidodithiokohlensäureester, $CH_3N{=}C(S.CH_3)_2$ mit alkoholischer Dimethylaminlösung im zugeschmolzenen Rohr auf Dampfbadtemperatur eine Verbindung erhalten wurde, die ein öliges, erst beim längeren Stehen krystallinisch werdendes, bereits unter 100° schmelzendes Goldsalz lieferte, das damals noch nicht näher untersucht worden war. Es hätte in diesem Goldsalz möglicherweise das Aurat des Pentamethylguanidins vorliegen können.

Bei einer Wiederholung des Versuchs erstarrte das Reaktionsprodukt nach sehr starkem Einengen beim Erkalten krystallinisch, nach kurzem Stehen an der Luft waren die Krystalle aber wieder verschwunden, da sie sehr hygroskopisch sind. Auch in Alkohol ist der Körper sehr leicht löslich. Nach nochmaligem Erwärmen auf dem Dampfbad und darauf folgendem Trocknen im Exsikkator wurde der Rückstand zweimal aus Aether umkrystallisiert. Die erhaltenen Krystalle wurden rasch zwischen Filtrierpapier abgepreßt und längere Zeit im Exsikkator aufbewahrt. Der Schmelzpunkt, dessen Bestimmung wegen des hygroskopischen Verhaltens der Substanz sehr erschwert war, lag bei 70—74°, bei 60° war aber schon ein starkes Sintern zu verzeichnen. Ich vermutete in dem vorliegenden Körper den Trimethylharnstoff, da die Möglichkeit für die Entstehung dieser Verbindung gegeben war und die Eigenschaften annähernd den Angaben Franchimont's[1]) entsprachen. (F. P. des Trimethylharnstoffs nach Franchimont: 75,5°.) Indessen gab eine Stickstoffbestimmung einen zu hohen N-Wert:

0,1176 g Substanz (exsikkatortrocken): 29,2 ccm N bei 18° und 746,7 mm Hg.

Gefunden 28,62%; berechnet für $C_4H_{10}N_2O$: 27,49% N.

Salze des Trimethylharnstoffs sind nicht beschrieben worden; es gelang mir aber, aus der erhaltenen Verbindung ein Goldsalz zu gewinnen, das der Formel: $(C_4H_{10}N_2O)_2.HAuCl_4$ entsprach und somit die gleiche Zusammensetzung wie das früher (dieses Archiv, 249, 467 und 468) beschriebene Aurat des as-Dimethylharnstoffs: $(C_3H_8N_2O)_2.HAuCl_4$ und das eine der beiden von Heintz („Ann.

---

[1]) Rec. des trav. chim. des Pays-bas, Bd. 3, S. 227.

d. Chem." 202, S. 264 ff.) dargestellten Goldsalze des Harnstoffs selbst: $(CH_4N_2O)_2.HAuCl_4$ aufwies.

Das Trimethylharnstoffaurat bildet in Wasser leicht lösliche, kurze, flache Nadeln, manchmal auch schöne Tafeln; es scheidet sich beim Erkalten der warmen Lösung meistens erst ölig aus, um dann bald krystallinisch zu werden, und schmilzt (exsikkatortrocken) bei 73—75°.

0,3021 g Substanz (exsikkatortrocken): 0,1096 g Au.
Gefunden 36,28% Au.
0,1652 g Substanz: 0,0603 g Au und 0,1734 g AgCl.
Gefunden 36,50% Au und 25,95% Cl.
0,0997 g Substanz: 9,1 ccm N bei 16° und 747,9 mm Hg.
Gefunden 10,61% N; berechnet für $(C_4H_{10}N_2O)_2.HAuCl_4$: 36,23% Au, 26,05% Cl und 10,32% N.

Zum Vergleich habe ich eine Probe von Trimethylharnstoff dargestellt nach einem Verfahren, das Dixon[1]) zur Gewinnung von mehreren zweifach substituierten Harnstoffen, sowie von Methylphenylbenzylharnstoff benutzte: Entschwefelung des entsprechenden Sulfoharnstoffs durch siedende alkoholische Silbernitratlösung. Zu diesem Zweck wurde Trimethylsulfoharnstoff, nach Dixon (l. c.) bereitet, in alkoholischer Lösung mit einem Ueberschuß von Silbernitrat so lange im Sieden erhalten, bis eine herausgenommene filtrierte Probe auf Zusatz von Ammoniak keine Schwärzung mehr zeigte. Dann wurde die erkaltete Mischung filtriert und das Filtrat nach Verdünnen mit Wasser durch vorsichtigen Zusatz von Salzsäure vom überschüssigen Silber befreit. Das saure Filtrat vom Chlorsilber machte ich hierauf mit Barytwasser schwach alkalisch, entfernte den überschüssigen Baryt durch Einleiten von Kohlensäure und dampfte das Filtrat vom Baryumkarbonat zur Trockne ein. Der Trockenrückstand wurde nunmehr mit Aether ausgekocht und die ätherische Lösung verdunstet. Es hinterblieben, in allerdings wenig ergiebiger Ausbeute, hygroskopische weiße Krystallnadeln, die nach dem Abpressen zwischen Filtrierpapier und Trocknen im Exsikkator bei 75° klar schmolzen, während sie bei 70° bereits merklich zusammenzusintern begannen. Der Schmelzpunkt des Trimethylharnstoffs liegt nach Franchimont (l. c.) bei 75,5°. Ein Teil der Nadeln wurde in wenig verdünnter Salzsäure gelöst und mit Goldchlorid versetzt: aus der anfangs klaren Lösung schieden sich allmählich flache

[1]) Journ. of the Chem. Soc., Bd. 67, S. 556—565.

Nadeln und Tafeln aus, die ganz den oben (S. 322) beschriebenen glichen und auch nach dem Trocknen im Exsikkator, denselben Schmelzpunkt wie diese: 73—75° aufwiesen.

Nach dem Vorstehenden dürfte es sich bei dem aus Methylimidodithiokohlensäureester und Dimethylamin entstandenen Körper tatsächlich um Trimethylharnstoff handeln; allerdings haftete dem letzteren noch eine geringfügige Verunreinigung an, die sein hygroskopisches Verhalten, seinen Schmelzpunkt und Stickstoffwert beeinflußte, auf das dargestellte Goldsalz aber ohne Einfluß war. Die Entstehung des Trimethylharnstoffs aus dem Thioester und Dimethylamin kann man sich leicht in der Weise vorstellen, daß von den beiden $—SCH_3$-Gruppen die eine durch den Dimethylaminrest ersetzt wird, die andere eine Abspaltung durch Hydrolyse erfährt, wobei dann der Harnstoff zunächst in der Iso-Form entsteht:

$$CH_3N=C(SCH_3)_2 \rightarrow CH_3N=C(N[CH_3]_2)(OH) \rightarrow O=C(N[CH_3]_2)(NHCH_3).$$

In ganz analoger Weise läßt sich ja auch die Bildung von as-Dimethylharnstoff aus Imidokohlensäureester und Dimethylamin erklären (vergl. „Arch. d. Pharm.“ **249**, 467).

Pentamethylguanidin war demnach bei der Einwirkung von Dimethylamin auf Methylimidodithiokohlensäureester nicht entstanden, dagegen gelang die Darstellung dieses Guanidins nach der Pseudothioharnstoffmethode, beim Behandeln von Tetramethylpseudothioharnstoff mit Dimethylamin nach der folgenden Gleichung:

$$CH_3N=C\begin{cases}N(CH_3)_2\\SCH_3\end{cases} + HN(CH_3)_2 = CH_3N=C\begin{cases}N(CH_3)_2\\N(CH_3)_2\end{cases} + CH_3SH.$$

Den zu diesem Versuch verwendeten freien Tetramethylpseudothioharnstoff bereitete ich, indem ich das einen braunen Sirup bildende Hydrojodid (vergl. oben S. 310) in wenig Wasser löste und die Lösung, nach dem Ausschütteln mit wenig Aether zur Entfernung der Braunfärbung, mit starker Kalilauge versetzte. Das abgeschiedene Oel[1]) wurde mit Aether aufgenommen, die ätherische Lösung über Chlorcalcium getrocknet und hierauf in einem starkwandigen Gefäß an der Saugpumpe verdunstet, wobei vorübergehend ähnliche Krystalle auftraten, wie sie auch bei der

---

[1]) Vergl. Delépine, Bull. Soc. Chim. de France (4), Bd. 7, S. 988—993.

Darstellung des Trimethylpseudothioharnstoffs (siehe S. 316) beobachtet worden waren. Das schließlich restierende Oel wurde nun in einem starken Ueberschuß von 33%iger alkoholischer Dimethylaminlösung aufgelöst und die Mischung 14 Tage lang bei gewöhnlicher Temperatur im verschlossenen Gefäß sich selbst überlassen. Beim Oeffnen des Gefäßes gab sich das gebildete Merkaptan durch seinen Geruch deutlich zu erkennen; die Lösung ließ ich hierauf in einer flachen Schale freiwillig verdunsten. Nach mehrtägigem Stehen wurde der teils krystallinische, teils noch etwas ölige Verdunstungsrückstand in Salzsäure gelöst, wobei er infolge von Kohlensäureentwickelung stark aufbrauste, und die saure Lösung mit Goldchlorid versetzt. Die sofort entstandene Fällung war teils hellgelb, krystallinisch, in geringem Umfang bestand sie aus zähen, braunen Massen, in denen wohl die Goldverbindung von unverändert gebliebenem Tetramethylpseudothioharnstoff vorlag. Der letztere liefert nämlich, wie ich mich an einer kleinen Probe überzeugte, mit Goldchlorid ein öliges, bereits beim Stehen in der Kälte, leichter noch beim Erwärmen sich zersetzendes Goldsalz. Die Goldfällung wurde nun mit ihrer Mutterlauge auf dem Dampfbad einige Zeit erwärmt unter Ersatz des verdampfenden Wassers und erneuter Zugabe von Goldchlorid, bis das Filtrat vom ausgeschiedenen reduzierten Gold das Erhitzen anstandslos vertrug. Die klare Lösung wurde dann noch etwas konzentriert und das sich beim Erkalten ausscheidende Goldsalz nochmals umkrystallisiert. Es bildete danach feine Nädelchen vom F. P. 130—132°, die beim Behandeln mit heißem Wasser meist erst ölig werden, ehe sie in Lösung gehen, und war analysenrein.

0,1059 g Substanz: 0,0447 g Au.

Gefunden 42,21%; berechnet für Pentamethylguanidinaurat 42,02% Au.

Aus den Mutterlaugen des analysierten Goldsalzes erhielt ich nach dem Einengen noch eine weitere Krystallisation, die indessen nicht einheitlicher Natur war, denn nach dem Umkrystallisieren schmolz sie ganz unscharf zwischen 118 und 132° und gab auch einen weit höheren Goldwert, als Pentamethylguanidin verlangt:

0,0691 g Substanz: 0,0304 g Au.

Gefunden 43,99%; berechnet für $C_6H_{15}N_3.HAuCl_4$: 42,02% Au.

Bei einer Wiederholung des eben beschriebenen Versuches unter denselben Bedingungen mit 8 g Tetramethylpseudothio-

harnstoffhydrojodid als Ausgangsmaterial erhielt ich wieder das Goldsalz vom Schmelzpunkt 130—132°.

0,2093 g Substanz: 0,0879 g Au.
Gefunden 42,00% Au.
0,1207 g Substanz: 9,2 ccm N bei 9° und 752,8 mm Hg.
Gefunden 9,41% N; berechnet für $C_6H_{15}N_3 . HAuCl_4$: 42,02% Au und 8,98% N.

Das dem Goldsalz des Pentamethylguanidins entsprechende Platinat ist in Wasser leicht löslich und daher zur Charakterisierung dieser Base wenig geeignet. Auch das Pikrat löst sich leicht in Wasser, es bildet lange Nadeln vom Schmelzpunkt 160—162°.

Das Auftreten von Pentamethylguanidin hätte man auch bei der Einwirkung von Methylamin auf das Jodmethylat des Tetramethylthioharnstoffs erwarten können, ebenso wie beim Behandeln dieses Additionsproduktes mit Ammoniak symmetrisches Tetramethylguanidin (siehe S. 315) entstanden war. Indessen wurde bei Verwendung von Methylamin statt Pentamethylguanidin merkwürdigerweise wieder die symmetrische Trimethylverbindung erhalten. Eine Probe des auf S. 314 beschriebenen Jodmethylats wurde mit Methylamin in bekannter Weise im Dampfbad erhitzt. Beim Erkalten des Rohrinhalts hatten sich schöne lange weiße Nadeln ausgeschieden, deren Menge sich beim Einengen des Reaktionsproduktes noch vermehrte. Sie blieben beim Erhitzen im Schmelzröhrchen bis 290° unverändert, gaben aber bei der Analyse einen niedrigeren Jodwert, als das Hydrojodid des Trimethylguanidins verlangt. Auch nach dem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol erreichte der Jodgehalt noch nicht ganz den geforderten Wert. Bei der Ueberführung des in Alkohol schwer löslichen Körpers in das Goldsalz resultierte jedoch reines 1,2,3-Trimethylguanidinaurat vom F. P. 156 bis 157°.

0,4422 g Substanz: 0,1970 g Au.
Gefunden 44,55%; berechnet für $C_4H_{11}N_3 . HAuCl_4$: 44,69% Au.

Auch die nach dem Einengen des Reaktionsproduktes und Filtrieren von den ausgeschiedenen Massen verbliebene alkoholische Mutterlauge lieferte ein Goldsalz, das zwar etwas niedriger schmolz: 150—152°, in der Hauptsache aber ebenfalls aus symmetrischem Trimethylguanidinaurat bestehen mußte:

0,0611 g Substanz: 0,0272 g Au.
Gefunden 44,52%; berechnet für $C_4H_{11}N_3 . HAuCl_4$: 44,69% Au.

Tatsächlich konnten aus dem Filtrat dieser Analyse beim Behandeln mit Jodnatrium in der früher[1]) angegebenen Weise auch wieder die bekannten langen Nadeln erhalten werden. Wäre bei der beschriebenen Reaktion Pentamethylguanidin, wenn auch nur in geringem Umfange, entstanden, so hätte es sich bei der Schwerlöslichkeit seines Goldsalzes bemerkbar machen müssen.

Eine andere Probe des Tetramethylthioharnstoffjodmethylats wurde in einem Ueberschuß von alkoholischem Methylamin gelöst und diese Lösung im verschlossenen Gefäß bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen. Die Mischung blieb lange Zeit vollständig klar, erst nach etwa 14 tägigem Stehen begann eine allmähliche, immer mehr fortschreitende Ausscheidung der charakteristischen Nadeln des 1,2,3-Trimethylguanidinhydrojodids.

Als diese sich nicht mehr zu vermehren schienen, wurde das Gefäß noch einige Tage geöffnet stehen gelassen. Nachdem so die Flüssigkeit durch freiwilliges Verdunsten stark konzentriert worden war, wurden die Krystallmassen abgesaugt und das spärliche Filtrat vollends verdunstet. Es hinterblieb eine sirupöse Flüssigkeit, die noch einzelne Krystalle einschloß. In Salzsäure gelöst und mit Goldchlorid versetzt, lieferte der Sirup ein sehr schwer lösliches Goldsalz, das beim Umlösen zunächst ölig zusammenfloß. Aus der siedend heißen klaren Lösung schied sich beim ruhigen Stehen alsbald ein Aurat in Flocken von feinen Nädelchen vom unscharfen F. P. 115—118° aus. Dieser Schmelzpunkt wie auch der Goldgehalt wiesen auf unsymmetrisches Tetramethylguanidinaurat hin.

0,1352 g Substanz: 0,0583 g Au.

Gefunden 43,12%; berechnet für $C_5H_{13}N_3.HAuCl_4$: 43,32% Au.

Die eingeengte Mutterlauge des analysierten Goldsalzes lieferte noch weitere flockige aus feinsten Nädelchen bestehende Massen, daneben einzelne harte dunkler gefärbte Krystalle. Die letzteren bestanden wohl noch aus 1,2,3-Trimethylguanidinaurat.

Die Entstehung von symmetrischem Trimethylguanidin bei diesen Reaktionen kann man sich in verschiedener Weise denken, jedenfalls ist auch hier eine Verdrängung von Dimethylamin durch Methylamin anzunehmen, wie dies früher schon einmal beobachtet wurde (vergl. oben S. 319 ff.) Am meisten Berechtigung hat vielleicht die Vorstellung, daß als intermediäre Körper Pentamethylguanidin, unsymmetrisches Tetramethylguanidin, das ja auch beim

---

[1]) Arch. d. Pharm. **249**, 472.

letzten Versuch direkt nachgewiesen wurde, und labile Zwischenstufen auftreten nach dem Schema:

$$CH_3N{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown N(CH_3)_2\end{matrix} \rightarrow \left[\begin{matrix}CH_3HN\diagdown \\ CH_3HN\diagup\end{matrix}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown N(CH_3)_2\end{matrix}\right] \rightarrow \begin{matrix} & CH_3N & \\ & \| & \\ & C & \\ & \diagup\;\diagdown & \\ CH_3HN & & N(CH_3)_2\end{matrix}$$

$$\rightarrow \left[\begin{matrix}CH_3HN\diagdown \\ CH_3HN\diagup\end{matrix}C\begin{matrix}\diagup NHCH_3\\ \diagdown N(CH_3)_2\end{matrix}\right] \rightarrow \begin{matrix}CH_3HN\diagdown \\ CH_3HN\diagup\end{matrix}C{=}NCH_3.$$

Zusammenfassung.

Durch aufeinanderfolgenden Ersatz der fünf Wasserstoffatome des Guanidins durch Methylgruppen erhält man im ganzen 11 methylierte Guanidine, deren Formelbilder die folgende Tabelle wiedergibt:

I. $HN{=}C\begin{matrix}\diagup NH.CH_3\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ II. $CH_3.N{=}C\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$

III. $HN{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ IV. $HN{=}C\begin{matrix}\diagup NH.CH_3\\ \diagdown NH.CH_3\end{matrix}$

V. $CH_3.N{=}C\begin{matrix}\diagup NH.CH_3\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ VI. $HN{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown NH.CH_3\end{matrix}$

VII. $CH_3.N{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ VIII. $CH_3.N{=}C\begin{matrix}\diagup NH.CH_3\\ \diagdown NH.CH_3\end{matrix}$

IX. $HN{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown N(CH_3)_2\end{matrix}$ X. $CH_3.N{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown NH.CH_3\end{matrix}$

XI. $CH_3.N{=}C\begin{matrix}\diagup N(CH_3)_2\\ \diagdown N(CH_3)_2\end{matrix}$

Eine kurze Zusammenfassung der wesentlichsten Resultate der in dieser und in der früheren Mitteilung („Arch. d. Pharm." 249, S. 463 ff.) beschriebenen Untersuchungen ergibt, daß von den vorstehend aufgeführten methylierten Guanidinen die Glieder II, V und VII nicht erhalten werden konnten, obwohl verschiedene Methoden zu ihrer Darstellung versucht wurden. Diesen drei Gliedern ist gemeinsam, daß sie die Kombination: $CH_3.N{=}C\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown N<\end{matrix}$ aufweisen; eine solche Gruppierung scheint sich entweder überhaupt nicht zu bilden oder nur labiler Natur zu sein und in die stabilere Form: $HN{=}C\begin{matrix}\diagup NH.CH_3\\ \diagdown N<\end{matrix}$ überzugehen. Jedenfalls erhielt ich bei

Reaktionen, bei denen das Auftreten der Glieder II, V und VII hätte erwartet werden können, die der Gruppierung: $HN{=}C\begin{smallmatrix}\diagup NH.CH_3\\ \diagdown N<\end{smallmatrix}$ entsprechenden Glieder I, IV und VI. Dieses Verhalten spricht zugunsten der von Wheeler und Johnson[1]) aufgestellten Behauptung, daß eine Desmotropie bei Amidinen nicht vorkommt, wenn auch die Guanidine infolge der Anwesenheit einer dritten basischen Gruppe einen wesentlich anderen Charakter tragen als die Amidine: $R.C\begin{smallmatrix}\diagup NH\\ \diagdown NH_2\end{smallmatrix}$. Von bisher noch nicht beschriebenen methylierten Guanidinen wurden neu dargestellt: das unsymmetrische Trimethylguanidin, die beiden Tetramethylverbindungen und das Pentamethylguanidin.

Andere bereits bekannte Methylderivate des Guanidins, wie die symmetrisch zweifach und besonders die symmetrisch dreifach methylierte Base, konnten nach verschiedenen neuen Methoden gewonnen werden. Besonders bemerkenswert ist, daß das symmetrische Trimethylguanidin bei einigen Reaktionen auftrat, bei denen die Entstehung dieser Base gar nicht vorauszusehen war. Es hängt dies wohl damit zusammen, daß das Molekül des 1,2,3-Trimethylguanidins: $CH_3.N{=}C\begin{smallmatrix}\diagup NH.CH_3\\ \diagdown NH.CH_3\end{smallmatrix}$ infolge der gleichmäßigen Verteilung der Methylgruppen offenbar sehr stabil ist und daher eine große Tendenz, diese Verbindung zu bilden, überall da besteht, wo auch nur indirekt die Bedingungen dazu gegeben sind.

Einzelne Reaktionen, die zur Bildung von methylierten Guanidinen hätten führen können, verliefen in einem anderen als dem erwarteten Sinne. So erhielt ich bei der Einwirkung von Dimethylamin, das ja überhaupt vielfach anders als Ammoniak und Methylamin reagiert, auf Imidokohlensäureester statt des erwarteten symmetrischen Tetramethylguanidins symmetrischen Dimethylharnstoff; so entstand ferner beim Erhitzen von Methylimidodithiokohlensäureester mit Dimethylamin nicht Pentamethylguanidin, sondern Trimethylharnstoff.

Zur besseren Uebersicht habe ich die Eigenschaften der wichtigsten Salze der untersuchten Basen in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Die Angaben über Löslichkeit beziehen sich auf Wasser als Lösungsmittel. Die Schmelzpunkte sind, sofern nicht andere Beobachter angegeben sind, von mir selbst festgestellt worden.

---

[1]) Americ. Chem. Journ., Bd. 31, S. 577. Zitiert nach Chem. Zentralblatt 1904, Bd. 2, S. 108.

Bezeichnung der Base	Goldsalz	Platinsalz	Pikrat
1-Methylguanidin, $HN{=}C(NHCH_3)(NH_2)$	Ziemlich schwer lösliche Prismen. F. P. (Brieger: 198°) 198—200°	Ziemlich leicht lösliche Tafeln. F. P. 194—195°	Nicht sehr schwer lösliche hellgelbe Nadeln oder orangefarbene Tafeln. F. P. Brieger: 192° E. Fischer: 200°
1,1-Dimethylguanidin, $HN{=}C(N[CH_3]_2)(NH_2)$	Schwer lösliche dunkelgelbe Prismen. F. P. 248°	Ziemlich leicht lösliche Nadeln. F. P. 225°	Nicht sehr schwer lösliche Prismen. F. P. (Wheeler und Jamieson: 224°) 230°
1,2-Dimethylguanidin, $HN{=}C(NHCH_3)_2$	Ziemlich schwer lösliche Nadeln und Tafeln. F. P. 122°	Ziemlich leicht lösliche Nadeln und Tafeln. F. P. 196—197°	Nicht sehr schwer lösliche Prismen. F. P. 178°
1,1,2-Trimethylguanidin, $HN{=}C(N[CH_3]_2)(NHCH_3)$	Schwer lösliche Nadeln und dünne Blättchen. F. P. 153 - 155°	Ganz leicht lösliche Nädelchen. F. P. 172—173°	Nicht dargestellt.
1,2,3-Trimethylguanidin[1]), $CH_3N{=}C(NHCH_3)_2$	Schwer lösliche Nadeln. F. P. 156°	Ziemlich leicht lösliche Nadeln und Tafeln (Briefkuverte). F. P. 225—226°	Nicht dargestellt.
1,1,2,2-Tetramethylguanidin, $HN{=}C(N[CH_3]_2)_2$	Schwer lösliche feine Nadeln. F. P. 142—144°	Sehr leicht lösliche Nädelchen.	Ziemlicht leicht lösliche, zu Tafeln zusammengelagerte Nadeln. F. P. 130°
1,1,2,3-Tetramethylguanidin, $CH_3N{=}C(N[CH_3]_2)(NHCH_3)$	Schwer lösliche Nadeln. F. P. 115—117°	Ganz leicht löslich.	Leicht lösliche kurze Prismen. F. P. 158—160°
Pentamethylguanidin, $CH_3N{=}C(N[CH_3]_2)_2$	Schwer lösliche feine Nädelchen F. P. 130—132°	Ganz leicht löslich.	Leicht lösliche lange Nadeln, F. P. 160—162°

[1]) Hydrojodid: Lange Nadeln, in Alkohol schwer löslich; F. P.: bis 290° keine Veränderung.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Ueber das Kreatinin und dessen Oxime.

Von Ernst Schmidt.

(Eingegangen den 15. IV. 1912.)

Aus den Untersuchungen, welche ich in Gemeinschaft mit C. Henzerling und G. Kunze[1]) über die Einwirkung von Jodalkyl auf Kreatinin ausführte, geht hervor, daß hierbei, infolge des Vorhandenseins zweier Imidgruppen: NH, im Molekül dieser Verbindung, zunächst Monoalkyl-, bezw. Dialkyl-Kreatinine gebildet werden, das Kreatinin sich somit bei der Alkylierung wie eine zweifach sekundäre Base verhält. Hierdurch wurde die Angabe Neubauer's[2]), daß das Kreatinin bei der Einwirkung von Jodalkyl insofern den Charakter einer tertiären Base trägt, als es hierdurch direkt in ein quaternäres Ammoniumjodid übergeführt werden soll, widerlegt. R = CH_3 bezw. C_2H_5:

```
 CH3              CH3                CH3                 RJ
N                N                  N                   NCH3
| CH2—CO         | CH2—CO           | CH2—CO            | CH2—CO
C=NH   |         C=NH   |           C=NR   |            C=NH   |
|      |         |      |           |      |            |      |
NH—————          NR————— , HJ       NR————— , HJ        NH—————
Kreatinin.            (Henzerling, Kunze.)              (Neubauer.)
```

Da sekundäre Basen durch Einwirkung von salpetriger Säure im allgemeinen infolge des Ersatzes des Wasserstoffatoms der NH-Gruppen durch NO in Nitrosoverbindungen verwandelt werden, so lag auch bei dem Kreatinin die Möglichkeit zur Bildung derartiger Verbindungen vor. Da weiter der Charakter der beiden, in dem Molekül dieser Base enthaltenen NH-Gruppen ein verschiedener ist, so war hierdurch nicht nur die Möglichkeit der Bildung zweier isomerer Mononitrosokreatinine und eines Dinitrosokreatinins, sondern auch der Entstehung von Oximen verschiedener Konstitution gegeben. Der Reaktionsverlauf konnte sich somit hierbei, je nach den Versuchsbedingungen, unter denen die salpetrige Säure auf das Kreatinin zur Einwirkung gelangte, sehr mannigfach gestalten.

---

[1]) Dieses Archiv 1910, 568.

[2]) Annal. d. Chem. 120, 257.

I. Ueber die Einwirkung der salpetrigen Säure auf Kreatinin.

(Methylhydantoinoxim und Kreatininoxim.)

Die Einwirkung der salpetrigen Säure auf Kreatinin ist bereits von Dessaignes (1856)[1]) und von M. Märcker (1865)[2]) studiert worden, jedoch geht aus den Resultaten, welche bei diesen Untersuchungen erhalten wurden, nicht hervor, ob es sich bei den hierbei isolierten Reaktionsprodukten um Nitrosoverbindungen oder um Oxime des Kreatinins handelt.

Dessaignes beobachtete, daß eine wässerige Lösung des Kreatinins beim Einleiten von Salpetrigsäureanhydrid zunächst ein Aufbrausen zeigt, sich dann alsbald bräunt und trübt. Nach Verlauf von einigen Stunden trat hierauf eine reichliche krystallinische Abscheidung ein, welche aus dem Nitrat einer neuen schwachen Base bestand. Aus letzterem konnte alsdann durch Ammoniak die Base selbst als ein weißes, in Wasser unlösliches Pulver erhalten werden. Diese Base lieferte gut krystallisierende Salze, sowie ein in großen Krystallen sich ausscheidendes Platindoppelsalz. Beim Erhitzen mit überschüssiger Salzsäure auf 100° zersetzte sich diese Base leicht unter Bildung von Oxalsäure, Chlorammonium und einer in glänzenden Prismen oder Blättern krystallisierenden Substanz, die nach ihren Eigenschaften und nach ihrer Zusammensetzung wohl identisch mit Methylparabansäure ist:

	Gefunden:	Berechnet für $C_4H_4N_2O_3$:
C	37,61	37,50
H	3,69	3,12
N	21,57	21,87

Die Zersetzungsprodukte, welche Dessaignes durch Einwirkung von Salzsäure aus der von ihm isolierten Base erhielt, weisen mehr darauf hin, daß in derselben ein Oxim und nicht eine Nitrosoverbindung des Kreatinins vorlag. Sowohl das von E. Thumann, als auch das von W. Hennig aus Kreatinin erhaltene Oxim (siehe unten) liefert, neben Hydroxylamin, die gleichen Verbindungen. Von diesen Oximen dürfte jedoch der Zusammensetzung und den Eigenschaften nach nur das zunächst von W. Kramm[3]) dargestellte und in der jüngsten Zeit von W. Hennig eingehender untersuchte Kreatininoxim für das von Dessaignes gewonnene Reaktionsprodukt in Betracht kommen.

---

[1]) Ibidem **97**, 341.
[2]) Ibidem **133**, 305.
[3]) Chem. Centralbl. 1898, I., 37.

Die Resultate, welche M. Märcker bei dem Studium der Einwirkung der salpetrigen Säure auf Kreatinin erzielte, weichen wesentlich von den Beobachtungen Dessaignes ab. Märcker erhielt zwar beim Erkalten des Reaktionsproduktes ebenfalls Krystalle des Nitrats einer neuen Base, jedoch blieb der bei weitem größte Teil desselben in Lösung, aus welcher erst durch Zusatz von Ammoniak die freie Base gewonnen werden konnte. Dieses von Märcker als α-Base bezeichnete Produkt bildete ein blendend weißes, rauh anzufühlendes Pulver, welches unter dem Mikroskop als ein Konglomerat von feinen Nadeln erschien. In kaltem Wasser war diese Base sehr schwer, in heißem Wasser leichter löslich. Die analytischen Daten, welche Märcker von der Base selbst und von dem mit 1 Mol. H_2O in Blättchen oder Prismen krystallisierenden Hydrochlorid erhielt, stimmen, ebenso wie die Daten Dessaignes, annähernd mit der Formel $C_4H_6N_4O_2$ überein, obschon Märcker die Formel $C_4H_8N_4O_2$ akzeptiert.

	Gefunden:		Berechnet für $C_4H_6N_4O_2$:
C	33,3	32,9	33,80
H	5,4	5,7	4,23

	Gefunden:		Berechnet für $C_4H_6N_4O_2$, HCl + H_2O:
C	27,6	27,1	26,89
H	5,9	4,6	3,92
N	—	30,7	31,38
Cl	—	19,1	19,88
H_2O	—	10,2	9,18

Während jedoch Dessaignes von der von ihm isolierten Base ein Platindoppelsalz in großen Krystallen erhielt, versuchte Märcker zu wiederholten Malen vergeblich zu einer Platin- oder Goldverbindung der α-Base zu gelangen.

Die Mutterlauge, aus welcher die α-Base durch Ammoniak gefällt worden war, enthielt nach Märcker noch eine zweite, als β-Base bezeichnete Verbindung, welche wesentlich leichter löslich war, als die α-Base. In der Zusammensetzung stimmte diese β-Base, sowohl im freien Zustande, als auch als Hydrochlorid mit der α-Base überein. Während jedoch die α-Base unter heftiger Reaktion und bedeutender Gasentwickelung bei 210° schmolz, verwandelte sich die β-Base bei 195° in eine braune Flüssigkeit, die erst bei 220° träge Gas entwickelte und zugleich verkohlte. Im Gegensatz zu der α-Base konnte ferner von der β-Base ein Platindoppelsalz erhalten werden.

Beim Kochen der α-Base mit Salzsäure konnte Märcker keine vollständige Zersetzung erzielen. Beim Erhitzen im ge-

schlossenen Rohr trat, neben Oxalsäure und Chlorammonium, CO_2 auf. Gleichzeitig wurde auch das Auftreten einer stickstoffhaltigen organischen Säure, wahrscheinlich Methylparabansäure, beobachtet. Die β-Base lieferte bei der Zersetzung mit Salzsäure dieselben Produkte.

Die Bildung von Oxalsäure und von Methylparabansäure, die allerdings nicht sicher zum Nachweis gelangte, aus der α- und der β-Base unter dem Einfluß von Salzsäure, dürfte mehr auf das Vorliegen von Oximen, als von Nitrosoverbindungen des Kreatinins hinweisen. Auch das sonstige Verhalten der Märcker'schen α- und β-Base zeigt, bis auf das durchaus verschiedene Verhalten beim Erhitzen, eine gewisse Aehnlichkeit mit dem im nachstehenden beschriebenen Kreatininoxim.

Um die Widersprüche, welche in den Angaben von Dessaignes und von Märcker über die Eigenschaften der durch die Einwirkung von Salpetrigsäureanhydrid auf Kreatinin gebildeten Verbindungen obwalten, aufzuklären und zugleich die Beziehungen zu ermitteln, in welchen letztere zu dem von W. Kramm[1]) auf anderem Wege erhaltenen Nitrosokreatinin stehen, habe ich sowohl die Versuche von Dessaignes und Märcker, als auch die von Kramm wiederholt.

Vorversuche, welche ich schon vor längerer Zeit nach den Angaben von Dessaignes und Märcker in dieser Richtung anstellte, lehrten jedoch, daß die Einwirkung von gasförmigem Salpetrigsäureanhydrid, wie dasselbe durch Erwärmen von Arsenigsäureanhydrid und Salpetersäure erhalten wird, auf wässerige Kreatininlösung zu wenig glatten Resultaten führt. Ich versuchte daher glatter zum Ziele zu gelangen, indem ich Natriumnitrit auf eine abgekühlte Lösung von Kreatinin in Salpetersäure einwirken ließ. Hierbei schied sich in der Tat, nachdem das Reaktionsprodukt 12—24 Stunden gestanden hatte, ein krystallinisches Produkt in reichlicher Menge aus, welches nach dem Absaugen und Auswaschen mit Wasser sich leicht aus siedendem Wasser umkrystallisieren ließ.

Bei dem Umkrystallisieren zeigte sich jedoch, daß dieses Reaktionsprodukt nicht einheitlicher Natur war, indem es sich zum größten Teil aus einer, in durchsichtigen Nadeln krystallisierenden Substanz (A) und in sehr kleiner Menge aus einem weißen, klein-krystallinischen Pulver (B) zusammensetzte. Die Trennung dieser beiden Stoffe suchte ich dadurch zu bewirken, daß ich das

---

[1]) Centralbl. f. med. Wissensch. 35, 785 u. Chem. Centralbl. 1898, I., 37.

getrocknete und zerriebene Rohprodukt mit absolutem Alkohol mäßig erwärmte. Hierbei ging die Substanz A in Lösung, während die Substanz B im wesentlichen ungelöst blieb. Beim Erkalten des alkoholischen Auszuges schied sich alsdann die Substanz A in farblosen, durchsichtigen, bei 193—194° unter starkem Aufschäumen schmelzenden Nadeln aus, die durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser sich noch weiter reinigen ließen.

Bei dem Eindampfen der bei diesen Umkrystallisationen erhaltenen Mutterlaugen schied sich zunächst die Substanz A aus, jedoch trübte sich dann die Flüssigkeit, indem hierauf die Substanz B, deren an sich geringe Löslichkeit anscheinend durch die Gegenwart der im großen Ueberschuß befindlichen Substanz B erhöht worden war, allmählich zur Ausscheidung gelangte. Eine Trennung der beiden Substanzen A und B konnte dann nach eingetretener Klärung der Flüssigkeit durch Abschlämmen der spezifisch schwereren, nadelförmigen Krystalle mit der abfiltrierten, klaren Mutterlauge bewirkt werden.

a) Reaktionsprodukt A.

(Methylhydantoinoxim.)

Die Substanz A, welche, wie bereits erwähnt, den überwiegend größten Teil, ja unter Umständen fast die Gesamtmenge des Einwirkungsproduktes des Natriumnitrits auf Kreatinin in salpetersaurer Lösung ausmachte, ist alsdann auf meine Veranlassung von Herrn E. Thumann[1]) in größerer Menge dargestellt und eingehender untersucht worden. Hierbei ergab sich zunächst, daß es sich bei diesem Einwirkungsprodukte nicht um eine Nitrosoverbindung, sondern um ein Oxim handelte. Die analytischen Daten, welche Herr E. Thumann nach Ueberwindung verschiedener technischer Schwierigkeiten bei der Analyse dieses Oxims und seiner Silberverbindung erzielte, ließen die Wahl zwischen den Formeln $C_4H_5N_3O_3$ und $C_4H_7N_3O_3$.

Da zunächst die Annahme nahe lag, daß unter obigen Bedingungen die beiden Imidgruppen, welche in dem Molekül des Kreatinins enthalten sind, unter dem Einfluß der salpetrigen Säure eine Veränderung erleiden würden, schien für dieses Reaktionsprodukt (I), da es keine basischen Eigenschaften mehr besaß, vielmehr den Charakter einer schwachen Säure trug, mehr die Formel $C_4H_7N_3O_3$ in Betracht zu kommen. Für das durch Einwirkung von Salzsäure, unter Abspaltung von Hydroxylamin, aus

---

[1]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1911.

diesem Oxim gebildete, sauer reagierende Zersetzungsprodukt (II) wurde daher auch zunächst die Formel $C_4H_6N_2O_3$ akzeptiert, unter Annahme folgender Konstitution:

```
 CH3               CH3                 CH3
N                 N                   N
|CH2—CO           |CH2——CO            |CH2—CO
C=NH   |          C=N.OH  |           CO     |
|      |          |       |           |      |
NH—————           N.OH————            N.OH———
Kreatinin.          I.                  II.
```

Die weitere Untersuchung dieser beiden Verbindungen, welche ich im Anschluß an Kreatininoxime anderen Ursprungs in der jüngsten Zeit ausführte, hat jedoch gelehrt, daß obige Formeln kein richtiges Bild von der Konstitution dieser Stoffe geben. Es hat sich zunächst dabei herausgestellt, daß das Spaltungsprodukt II jenes Oxims identisch ist mit Methylparabansäure und dasselbe daher nicht durch die Formel $C_4H_6N_2O_3$, sondern durch die um zwei Atome Wasserstoff ärmere Formel $C_4H_4N_2O_3$:

```
 CH3
N
|CO—CO
CO    |
|     |
NH————
```

zum Ausdruck zu bringen ist.

Das beim Auflösen der Substanz A in erwärmter starker Salzsäure und darauffolgendes freiwilliges Verdunstenlassen dieser Lösung, neben Hydroxylamin, gebildete Spaltungsprodukt bildete dicke, säulenförmige, glasglänzende Krystalle, die anfänglich bei 152° schmolzen. Durch Umkrystallisieren erhöhte sich der Schmelzpunkt auf 152—153°. In dem Aeußeren und in dem Verhalten erinnerte diese Verbindung durchaus an Methylparabansäure, jedoch stand der beobachtete Schmelzpunkt mit den bezüglichen Literaturangaben nicht in Einklang.

Maly und Andreasch[1]), welche die Methylparabansäure bei der Einwirkung von Chlor auf Theobromin erhielten, fanden den Schmelzpunkt derselben bei 147°, Maly und Hinteregger[2]) dagegen für Methylparabansäure, die durch Oxydation von Theobromin mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure gewonnen war, bei 148°. Für Methylparabansäure, die durch Einwirkung von Salpetersäure auf Methylharnsäure gebildet war,

---

1) Monatsh. f. Chem. 3, 107.
2) Ibidem 2, 96.

ermittelte Hill[1]) den Schmelzpunkt bei 149,5⁰, wogegen Methylparabansäure, welche durch Erwärmen von Methylthioparabansäure mit Silbernitrat entsteht, nach Andreasch[2]) bei 149⁰ schmilzt. Da ich selbst seinerzeit den Schmelzpunkt der Methylparabansäure, welche ich bei der Oxydation des Theobromins mit Salpetersäure erhielt[3]), bei 148⁰ fand, so habe ich zur Identifizierung des aus der Substanz A gewonnenen Spaltungsproduktes Methylparabansäure von neuem aus Theobromin dargestellt, und zwar nach dem einfacheren Verfahren von Maly und Hinteregger (l. c.), durch Oxydation mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure. Die hierbei gewonnene Methylparabansäure schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Wasser, ebenso wie die aus der Substanz A erhaltene Verbindung, bei 152—153⁰.

Dieses Spaltungsprodukt lieferte ferner die Parabansäurereaktion, indem es direkt nicht mit Chlorcalcium reagierte, wohl aber, nachdem es zuvor mit Sodalösung erwärmt und die Flüssigkeit dann mit Essigsäure übersättigt war.

Quecksilberchlorid verursachte weder in der wässerigen Lösung des Spaltungsproduktes, noch in der der Methylparabansäure, die aus Theobromin dargestellt war, eine Fällung. Wurden diese Lösungen jedoch mit Natriumacetat im Ueberschuß versetzt, so entstand in beiden Lösungen allmählich ein starker, aus sehr kleinen, weißen, glänzenden Blättchen bestehender Niederschlag. Beide Quecksilberverbindungen, welche sich als frei von Chlor erwiesen, habe ich dann in etwas größerer Menge dargestellt, dieselben mit Wasser sorgfältig ausgewaschen und sie lufttrocken analysiert. Hierbei ergaben sich folgende Werte:

1. 0,2356 g, aus dem Spaltungsprodukt gewonnen, verloren bei 100⁰ 0,0168 g an Gewicht und lieferten 0,1128 g HgS.

2. 0,212 g, aus Theobromin dargestellt, verloren bei 100⁰ 0,01516 g an Gewicht und lieferten 0,1015 g HgS.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$(C_4H_3N_2O_3)_2Hg + 2\,H_2O$:
H_2O	7,13	7,15	7,35
Hg	41,27	41,27	40,82

Nach Maly und Hinteregger (l. c.) wird Methylparabansäure durch Erwärmen mit verdünnter Kalilauge quanti-

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. 9, 1093.

[2]) Ibidem 14, 1449.

[3]) Annal. d. Chem. 217, 313.

tativ in Methylharnstoff und Oxalsäure im Sinne nachstehender Gleichung gespalten:

```
 CH3
N CO — CO                NH.CH3
 |      |                |           CO.OK
CO      |  + 2 KOH =    CO        +  |
 |      |                |           CO.OK
NH —————                NH2
```

Als 0,2422 g des Spaltungsproduktes mit 50 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge gelinde erwärmt und der Ueberschuß an $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge alsdann zurücktitriert wurde, ergab sich, daß 37,86 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge zur Spaltung verbraucht waren, während die gleiche Menge Methylparabansäure im Sinne obiger Gleichung 37,85 ccm hierzu erfordern würde.

Nach diesen Beobachtungen kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß das durch Einwirkung von Salzsäure auf die Substanz A, neben Hydroxylamin, gebildete Spaltungsprodukt identisch mit Methylparabansäure ist, umsomehr als auch hiermit die von E. Thumann ermittelten analytischen Daten besser im Einklang stehen, als mit der um zwei Atome Wasserstoff reicheren Formel $C_4H_6N_2O_3$. Das gleiche gilt für das entsprechende Silbersalz (siehe nachstehende Abhandlung).

Da die Methylparabansäure durch Einwirkung von Salzsäure, auch ohne Anwendung von Wärme, glatt, unter Abspaltung von Hydroxylamin, aus dem Reaktionsprodukt A gebildet wird, so muß letzteres bereits den Charakter eines Harnstoffes tragen und infolgedessen bereits eine CO-Gruppe enthalten. Die Zusammensetzung der Substanz A kann daher nur durch die Formel $C_4H_5N_3O_2$ zum Ausdruck kommen, und muß der Uebergang dieses Oxims in Methylparabansäure sich im Sinne folgender Gleichung vollziehen:

```
 CH3                                          CH3
N C=N.OH — CO                                N CO — CO
 |           |                                |      |
CO           |  + H2O = NH2.OH +             CO      |
 |           |                                |      |
NH ———————————                               NH ——————
Substanz (A).                          Methylparabansäure.
```

Die Substanz A, welche als wesentlichstes Produkt bei der Einwirkung der salpetrigen Säure auf Kreatinin unter obigen Bedingungen gebildet wird, ist daher nicht als ein unmittelbarer Abkömmling des Kreatinins, sondern des erst hieraus gebildeten Methylhydantoins, als Methylhydantoin-Oxim, anzusehen. Auch als Oxim der Methylparabansäure könnte dieses Reaktionsprodukt bezeichnet werden:

$N{<}^{CH_3}_{CH_2-CO}$	$N{<}^{CH_3}_{CH_2-CO}$	$N{<}^{CH_3}_{C=N.OH-CO}$	$N{<}^{CH_3}_{CO-CO}$
$C=NH$	CO	CO	CO
NH—	NH—	NH—	NH—
Kreatinin.	Methylhydantoin.	Oxim (Substanz A).	Methylparabansäure.

Der Reaktionsverlauf, welcher sich unter obigen Bedingungen bei der Einwirkung der salpetrigen Säure auf Kreatinin hauptsächlich abwickelt, ist ein eigenartiger und in mancher Beziehung sehr bemerkenswerter. Von den beiden Imidgruppen: NH, die im Molekül des Kreatinins enthalten sind, wird hierbei nur die eine, die an einem Kohlenstoffatom mit zwei Affinitätseinheiten haftende: C=NH, angegriffen, und zwar nicht, wie man a priori hätte erwarten können, unter Bildung einer Nitrosoverbindung oder eines Oxims, sondern durch Umwandlung in eine Karbonylgruppe: CO. Die zweite, mit zwei Kohlenstoffatomen in Verbindung stehende Imidgruppe: C—NH—C, erleidet hierbei keine Veränderung. Dagegen erfährt auffälligerweise die CH_2-Gruppe des Essigsäurerestes eine glatte Oximierung, indem derselbe unter Austritt der beiden Wasserstoffatome in den Komplex C=N.OH verwandelt wird.

Diese Oximbildung erinnert in gewissem Sinne an die Malonsäure: $CH_2{<}^{CO.OH}_{CO.OH}$, welche durch salpetrige Säure in das Oxim $C=N.OH{<}^{CO.OH}_{CO.OH}$ übergeführt wird. Ob noch weitere Beziehungen in der Ersetzbarkeit der Wasserstoffatome der CH_2-Gruppen des Kreatinins und der Malonsäure, bez. deren Derivate obwalten, bildet noch den Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Auch das Pseudothiohydantoin (I) und das Methyl-Pseudothiohydantoin (II):

$NH=C{<}^{NH-CO}_{S-CH_2}$	$HN=C{<}^{N(CH_3)-CO}_{S-CH_2}$
I.	II.

werden nach R. Andreasch (Monatsh. f. Chem. VI. 822 u. 842) durch salpetrige Säure in Oxime verwandelt, indem die zwischen der CO-Gruppe und dem S-Atom befindliche CH_2-Gruppe in die Gruppe C=N.OH übergeht.

Das gleiche ist auch der Fall bei dem ε-Methylthiohydantoin, welchem nach W. Marckwald, M. Neumark

und R. Stelzner (Ber. d. chem. Ges. 24, 3285 und 3288) die Formel:

$$CS\begin{matrix}\diagup N(CH_3)-CO \\ \qquad\qquad | \\ \diagdown NH \text{———} CH_2\end{matrix} \quad \text{bez.} \quad C.SH\begin{matrix}\diagup N(CH_3)-CO \\ \qquad\qquad | \\ \diagdown\!\!= N \text{————} CH_2\end{matrix}$$

zukommt*).

---

*) ε-Methylthiohydantoin-Oxim.

Trägt man in die mit Salpetersäure versetzte wässerige Lösung des ε-Methylthiohydantoins unter Abkühlung Natriumnitrit ein, so erfolgt sofort die Abscheidung gelber, flockiger Massen. Letztere lösen sich, nach dem Auswaschen mit kaltem Wasser, leicht in heißem Alkohol auf und scheiden sich dann beim freiwilligen Verdunsten dieser Lösung in gelben, durchsichtigen, tafelförmigen Krystallen aus. Durch Umkrystallisieren aus siedendem Wasser lassen sich hieraus blaßgelb gefärbte Nadeln, durch Lösen in siedendem Chloroform kleine, fast farblose Kryställchen gewinnen. Die aus Alkohol und aus Wasser erhaltenen Krystalle werden im Wassertrockenschranke undurchsichtig. Nach dem Trocknen bei 100° schmelzen dieselben unter lebhaftem Aufschäumen bei 219°. Beim Erhitzen auf dem Platinbleche tritt schwache Verpuffung ein.

Wird diese Verbindung wiederholt mit Salzsäure auf dem Wasserbade eingedampft, so wird dieselbe ziemlich glatt in Hydroxylamin und Methyl-Thioparabansäure gespalten. Die auf diese Weise gebildete Methyl-Thioparabansäure krystallisierte, nachdem sie dem Reaktionsprodukte durch Aether entzogen war, aus Wasser in sublimierbaren, glänzenden, gelben Nadeln, welche bei 107 bis 108° schmolzen und die Parabansäurereaktion lieferten.

R. Andreasch (Monatsh. f. Chem. 2, 278) erhielt die Methyl-Thioparabansäure durch Einwirkung von Cyan auf Methylthioharnstoff in hochgelben, zentimeterlangen, dünnen Blättchen, vom Schmelzpunkt 105°. Die hochgelbe Farbe kommt jedoch der Methyl-Thioparabansäure an sich nicht zu, sondern dürfte dieselbe durch eine geringe Beimengung einer anderen stark gelb gefärbten Verbindung verursacht sein. Durch wiederholte Umkrystallisation aus heißem Ligroin oder aus siedendem Petroleumäther, worin die Methylthioparabansäure schwer löslich ist, läßt sich dieselbe zunächst in blaßgelbliche und schließlich in farblose, bei 108—109° schmelzende, nadelförmige Krystalle verwandeln.

Aus der Natur der Spaltungsprodukte, welche die durch Einwirkung von salpetriger Säure auf ε-Methylthiohydantoin gebildete Verbindung bei der Behandlung mit Salzsäure liefert, geht hervor, daß in derselben ein Oxim vorliegt, das entsprechend den Oximen des Pseudothiohydantoins, Methyl-Pseudothiohydantoins, sowie den im vorstehenden beschriebenen Oximen des Methylhydantoins und Kreatinins, nur durch Umwandlung der CH_2-Gruppe in die Gruppe

Wird das Methylhydantoin-Oxim mit Salzsäure längere Zeit gekocht, so entsteht, neben Hydroxylamin und anderen Stoffen, durch weitere Zersetzung der primär gebildeten Methylparabansäure[1]), als Hauptprodukt Ammoniumtetraoxalat:

$$\begin{array}{l} CO.OH \\ | \\ CO.ONH_4 \end{array} + \begin{array}{l} CO.OH \\ | \\ CO.OH \end{array} + 2\,H_2O.$$

Ueber die Details der Darstellung des Methylhydantoin-Oxims aus Kreatinin, sowie über dessen sonstiges Verhalten gegen Agentien siehe die nachstehende Arbeit von E. Thumann.

Da das vorliegende Oxim seiner Konstitution nach sowohl zu dem Methylhydantoin, als auch zu der Methylparabansäure in direkter Beziehung steht, so lag es nahe, zu versuchen, dasselbe auch aus letzteren Verbindungen zur weiteren Bestätigung seiner chemischen Struktur zu gewinnen.

Die Versuche, welche ich ausgeführt habe, um die Methylparabansäure in ein Oxim überzuführen, waren jedoch bisher nur von negativem Erfolg. Weder Hydroxylamin, welches ich unter verschiedenen Versuchsbedingungen auf Methylparabansäure einwirken ließ, noch Nitroprussidnatrium, welches in alkalischer Lösung, wie aus dem Nachstehenden hervorgeht, verschiedene Ver-

---

C=N.OH entstanden sein kann. Die Spaltung dieses ε-Methylthiohydantoin-Oxims durch Salzsäure verläuft durchaus in demselben Sinne wie der unter ähnlichen Versuchsbedingungen eintretende Zerfall des aus Kreatinin bez. aus Methylhydantoin erhaltenen Methylhydantoin-Oxims (siehe oben).

Das ε-Methylthiohydantoin-Oxim entsteht jedoch nicht nur bei der Einwirkung von salpetriger Säure auf ε-Methylthiohydantoin, sondern auch bei der Einwirkung von Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung.

Versetzt man eine wässerige Lösung des ε-Methylthiohydantoins mit einer entsprechenden Menge von Nitroprussidnatrium und hierauf mit Natronlauge, so tritt zunächst eine tief blutrote Färbung auf, die nach kurzer Zeit in Braunrot übergeht. Säuert man alsdann diese Flüssigkeit mit Essigsäure schwach an, so nimmt dieselbe eine sehr beständige, intensiv violettrote Färbung an. Dieser Flüssigkeit läßt sich dann das gebildete Oxim durch wiederholtes Ausschütteln mit Aether entziehen. Auch bei längerem Stehen scheidet es sich direkt mit gelber Farbe daraus ab. Ich werde über dieses Oxim, sowie über andere Abkömmlinge des ε-Methylthiohydantoins später eingehender berichten.

[1]) Bei längerem Kochen mit Salzsäure zerfällt die Methylparabansäure in Ammoniumtetraoxalat, Kohlensäureanhydrid, Methylamin und Ammoniak.

bindungen ziemlich glatt zu oximieren vermag, lieferten das gewünschte Oxim. Von besserem Erfolg waren dagegen die Versuche, welche ich in der gleichen Richtung mit dem Methylhydantoin zur Ausführung brachte.

Methylhydantoin-Oxim aus Methylhydantoin.

Das für die nachstehenden Versuche erforderliche Methylhydantoin habe ich sowohl nach den Angaben von Neubauer[1]) durch längeres Kochen von Kreatinin mit Barytwasser, als auch nach dem Verfahren von E. Baumann und F. Hoppe-Seyler sowie von E. Salkowski[2]), durch Einwirkung von Cyansäure auf Sarkosin, dargestellt. Die letztere Darstellungsmethode hat sich hierbei als die bequemere erwiesen.

Nach Angabe von E. Salkowski wurden in die gelinde erwärmte wässerige Lösung von 5 g Sarkosin 4,6 g Kaliumcyanat in kleinen Portionen eingetragen und wurde von Zeit zu Zeit Normal-Schwefelsäure (56,7 ccm einer Säure, die 49 g H_2SO_4 im Liter enthielt) zur Bindung des Kaliums als K_2SO_4 zugefügt. Die Mischung wurde hierauf mit absolutem Alkohol im Ueberschuß versetzt, das ausgeschiedene Kaliumsulfat abgesogen und das Filtrat alsdann auf ein kleines Volum eingedampft. Als letztere Flüssigkeit hierauf der freiwilligen Verdunstung am Abzug weiter überlassen wurde, schieden sich nach Verlauf von 1—2 Tagen aus derselben beträchtliche Mengen (aus je 5 g Sarkosin je etwa 2 g) von farblosen, tafelförmigen Krystallen aus, welche nach dem Umkrystallisieren aus wenig Wasser bei 156° schmolzen.

0,1333 g dieser Krystalle lieferten, über Schwefelsäure getrocknet, 28,6 ccm Stickstoff bei 746,4 mm Druck und 20° Temperatur.

Gefunden:	Berechnet für $C_4H_6N_2O_2$:
N 24,55	24,56

Diese Krystalle bestanden somit aus reinem Methylhydantoin. Es erscheint mir dies erwähnenswert zu sein, da E. Salkowski unter ähnlichen Bedingungen eine wohlkrystallisierte Substanz in nicht unbeträchtlicher Menge erhielt, welche abgepreßt, aus schwachem Alkohol umkrystallisiert und über Schwefelsäure getrocknet, bei der Analyse Werte lieferten, die nicht zu der Formel des Methylhydantoins, sondern zu der der Methylhydantoinsäure führten:

[1]) Annal. d. Chem. 137, 289.
[2]) Ber. d. chem. Ges. 7, 34 u. 116.

Gefunden:		Berechnet für $C_4H_8N_2O_3$:
C	36,6	36,36
H	6,2	6,06
N	21,4	21,20

Das von Salkowski aus der erhitzten wässerigen Lösung dieser Krystalle durch Eintragen von feuchtem Silberoxyd dargestellte Silbersalz stimmte dagegen in der Form und in dem Silbergehalt mit der des Methylhydantoinsilbers überein.

Auch aus der sirupartigen Mutterlauge der erwähnten Methylhydantoinkrystalle erfolgte bei längerem Stehen eine weitere Ausscheidung derselben Verbindung, welche nach dem Umkrystallisieren ebenfalls bei 156° schmolz. Die Mutterlauge dieser zweiten Krystallisation wurde alsdann zur Ueberführung der darin enthaltenen Methylhydantoinsäure in Methylhydantoin nach Angabe von Salkowski einige Stunden lang in einer Krystallisierschale auf 120—125° erhitzt, die nach dem Erkalten und darauffolgendem Stehenlassen an feuchter Luft allmählich krystallinisch erstarrende Masse hierauf zwischen Tonplatten gepreßt und schließlich aus wenig Wasser umkrystallisiert. Auch die auf diese Weise erhaltenen Krystalle stimmten in der Form und in dem Schmelzpunkt: 156°, mit den direkt erhaltenen überein. Das gleiche gilt von dem Methylhydantoin, welches ich aus Kreatinin darstellte.

Die Angaben, welche in der Literatur über den Schmelzpunkt des Methylhydantoins vorliegen, weichen erheblich voneinander ab. Neubauer[1]) fand den Schmelzpunkt dieser Verbindung bei 145°; E. Baumann[2]) bei 145—146°, umkrystallisiert bei 151—152°; Hill[3]) bei 144—145°; E. Salkowski bei 156° und H. Salkowski (l. c.) bei 154—155°, wenn das Thermometer bis — 45° in die Schwefelsäure eintauchte, bezw. bei 157—158°, wenn das Thermometer bis zu + 80° in die Schwefelsäure eintauchte; E. Fischer[4]) bei 156°. Das von mir aus Kreatinin und aus Sarkosin dargestellte Methylhydantoin schmolz, wie bereits erwähnt, bei 156°.

Um das Methylhydantoin in ein Oxim überzuführen, habe ich mich des Nitroprussidnatriums in alkalischer Lösung bedient, eines Reagens, welches das Kreatinin sehr glatt in Kreatininoxim zu verwandeln vermag (siehe unten). Zu diesem Zwecke löste ich je 1 g Methylhydantoin in 25 ccm Wasser, trug in diese Lösung

[1]) Annal. d. Chem. **137**, 296.

[2]) Ber. d. chem. Ges. **7**, 239.

[3]) Ibidem **9**, 1091.

[4]) Annal. d. Chemie **215**, 287.

3 g Nitroprussidnatrium ein und machte alsdann nach erfolgter Lösung diese Flüssigkeit mit Natronlauge stark alkalisch. Nach Verlauf von 1—2 Stunden säuerte ich hierauf die rotgelb gefärbte Lösung mit Essigsäure sehr schwach an und stellte sie dann 24 Stunden beiseite. Da sich jedoch nach Verlauf dieser Zeit nur wenige nadelförmige Krystalle in den aus 4 g Methylhydantoin erhaltenen Reaktionsprodukten ausschieden, so wurden dieselben vereinigt, zur Trockne verdunstet und der zerriebene Rückstand, in Rücksicht auf die geringe Löslichkeit des etwa gebildeten Oxims in Aether, 8—10 Tage lang im Soxhlet'schen Apparate mit Aether extrahiert.

Beim Umkrystallisieren des vollständig ungefärbten Aetherverdunstungsrückstandes aus heißem Wasser resultierten farblose, durchsichtige, nadelförmige Krystalle, welche bei 194° unter lebhaftem Aufschäumen schmolzen.

0,0987 g dieser Verbindung lieferten 25,4 ccm Stickstoff bei 746,6 mm Druck und 18,5° Temperatur.

	Gefunden:	Berechnet für $C_4H_5N_3O_3$:
N	29,60	29,37

Die Lösung dieser Krystalle in starker Salzsäure lieferte, ebenso wie das aus Kreatinin erhaltene Methylhydantoinoxim, bei freiwilliger Verdunstung Hydroxylamin und Methylparabansäure. Zur weiteren Identifizierung der aus Methylhydantoin und aus Kreatinin erhaltenen Oxime habe ich noch die Silberverbindung und das Acetylderivat der ersteren Verbindung dargestellt und diese Produkte mit den entsprechenden Abkömmlingen des Kreatininderivates verglichen.

Silberverbindung. Als die wässerige Lösung des aus Methylhydantoin erhaltenen Oxims mit Silbernitratlösung versetzt wurde, trat, ebenso wie bei der Lösung des aus Kreatinin gewonnenen Oxims, zunächst nur eine weiße Trübung ein, die sich jedoch rasch zu einem weißen, krystallinischem Niederschlage verdichtete. Letzterer verlor, nach sorgfältigem Auswaschen, im lufttrockenen Zustande bei 100° nicht an Gewicht.

1. 0,1752 g Silbersalz enthielten 0,0696 g Ag.
2. 0,1900 g Silbersalz enthielten 0,07526 g Ag.

	Gefunden: 1.	2.	Berechnet für $C_4H_6AgN_3O_4$:
Ag	39,73	39,61	40,29

Auch das aus Methylhydantoin erhaltene Oxim hatte somit bei dem Uebergang in die Silberverbindung, ebenso wie das aus Kreatinin erhaltene Oxim (siehe die nachstehende Abhandlung), ein Molekül Wasser aufgenommen. Auch das sonstige Verhalten dieser beiden Silbersalze stimmt vollständig überein.

Beim Erhitzen im Kapillarrohr trat bei beiden Silbersalzen bei 175° starkes Sintern, bei 210° schwache Bräunung ein, die bei noch höherer Temperatur allmählich stärker wurde. Bei 250° trat eine schwarzbraune Färbung auf, ohne daß jedoch ein Aufschäumen bemerkbar war. Wurden diese Silbersalze dagegen auf dem Uhrglase im Trockenschranke erhitzt, so erfolgte bereits bei 130° eine Bräunung.

Acetylverbindung. Das durch einstündiges Erhitzen des fraglichen Oxims mit Essigsäureanhydrid bis zum schwachen Sieden, darauffolgendes Verjagen des Reagenzüberschusses und Umkrystallisieren des Rückstandes aus Aceton erhaltene Acetylprodukt bildete, ebenso wie das von E. *Thumann* dargestellte Diacetyl-Methylhydantoinoxim (siehe nachstehende Abhandlung) silberglänzende, bei 182—183° ohne Aufschäumen schmelzende Blättchen.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß *das aus Methylhydantoin durch Einwirkung von Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung erhaltene Oxim identisch ist mit der bei der Einwirkung von Natriumnitrit auf salpetersäurehaltige Kreatininlösung als Hauptprodukt gewonnenen Verbindung.* Letzteres Oxim muß daher ebenfalls die CO-Gruppe enthalten und somit ebenso wie das direkte Oximderivat des Methylhydantoins durch die Formel:

```
N(CH3)─C=N.OH─CO
|              |
CO             |
|              |
NH─────────────
```

zum Ausdruck kommen.

Die Ueberführung des Methylhydantoins in Methylhydantoinoxim ist unter obigen Versuchsbedingungen keine quantitative. Die Mutterlauge, welche bei dem Umkrystallisieren des durch Aether extrahierten Methylhydantoinoxims aus Wasser erhalten wurde, enthielt noch unverändertes Methylhydantoin, welches sich der Oximierung entzogen hatte.

b) Reaktionsprodukt B.

(K r e a t i n i n o x i m.)

Die zunächst als Substanz B bezeichnete Verbindung (siehe S. 333) wird, wie bereits erwähnt, bei der Einwirkung von Natriumnitrit auf salpetersäurehaltige Kreatininlösung nur in sehr geringer Menge gebildet. Auch durch Verminderung des zur Anwendung gebrachten Natriumnitrits und der zur Zersetzung desselben benutzten Salpetersäure konnte die Ausbeute an diesem Reaktionsprodukt nicht erhöht werden. Durch Umkrystallisieren aus siedendem Wasser, worin sich die Verbindung, wenn sie zuvor von Methylhydantoinoxim möglichst befreit war, nur sehr schwer auflöste, resultierte dieselbe als ein weißes, krystallinisches, aus sehr feinen Nädelchen bestehendes Pulver, welches sich bei 250° nur etwas bräunte, ohne jedoch dabei zu schmelzen. In verdünnter Natronlauge und in verdünnten Mineralsäuren löste sich dieses Produkt leicht auf, jedoch wurde es bei der Neutralisation dieser Lösungen unverändert wieder zur Ausscheidung gebracht.

0,1125 g lieferten 38,8 ccm Stickstoff bei 739 mm Druck und 17° Temperatur.

Gefunden:	Berechnet für $C_4H_6N_4O_2$:
N 39,33	39,44

Der bei der Analyse ermittelte Stickstoffgehalt, sowie das Gesamtverhalten des Reaktionsproduktes B stimmt mit dem von W. K r a m m (l. c.) aus Harn und auch aus Kreatinin durch Einwirkung von Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung dargestellten „Nitrosokreatinin“ überein, wie auch der direkte Vergleich beider Verbindungen bestätigte. Die Untersuchungen, welche ich in Gemeinschaft mit W. H e n n i g ausführte (siehe nachstehende Abhandlung), lehrten jedoch, daß das von K r a m m dargestellte Kreatininderivat nicht als ein Nitrosokreatinin, sondern als ein K r e a t i n i n o x i m:

```
 CH3
N
 C=N.OH—CO
C=NH
|
NH—————————
```

anzusprechen ist. Da nun das durch Einwirkung von Natriumnitrit auf salpetersäurehaltige Kreatininlösung in geringer Menge gebildete Reaktionsprodukt B mit diesem Kreatininoxim identisch ist, wie aus nachstehendem hervorgeht, so ergibt sich, daß unter diesen Versuchsbedingungen als Hauptprodukt M e t h y l -

hydantoinoxim, als Nebenprodukt Kreatininoxim gebildet wird.

Daß das Kramm'sche Nitrosokreatinin als ein Kreatininoxim von obiger Konstitution anzusehen ist, geht einesteils daraus hervor, daß dasselbe bei der Einwirkung von Salzsäure, je nach den dabei obwaltenden Versuchsbedingungen, ein Hydrochlorid, Methylparabansäure, Hydroxylamin und Ammoniak, sowie als Endprodukt Ammoniumtetraoxalat liefert, andernteils, daß bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure als Hauptprodukt Methylguanidin gebildet wird (siehe nachstehende Abhandlung von W. Hennig). Auch die Umwandlung des Kramm'schen Nitrosokreatinins in Methylhydantoinoxim, welche ich durch Einwirkung von salpetriger Säure realisierte, dürfte hierfür als ein weiterer Beweis anzusehen sein.

Aus der Lösung des Reaktionsproduktes B in Salzsäure schieden sich beim freiwilligen Verdunstenlassen derselben zunächst kompakte, durchscheinende Krystalle eines Hydrochlorids aus, welche sich unter lebhaftem Aufschäumen gegen 200° zersetzten. Bei der Verdunstung dieser Lösung unter Anwendung von Wärme erfolgte eine Ausscheidung von Methylparabansäure vom Schmelzpunkt 152—153°, sowie eine Abspaltung von Hydroxylamin und Ammoniak.

Das durch Lösen in wenig Salpetersäure und Verdunsten über Aetzkalk dargestellte Nitrat des Reaktionsproduktes B bildete kleine, etwas glänzende Blättchen, welche in der Form und in dem Zersetzungspunkt: 123—125° unter lebhaftem Aufschäumen, mit dem Nitrat des Kreatininoxims übereinstimmten.

Das aus dem Reaktionsprodukt B gewonnene Platindoppelsalz bildete wasserfreie, tafelförmige Krystalle, welche bei 250° noch nicht schmolzen.

0,2614 g dieses Doppelsalzes enthielten 0,0734 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_4H_6N_4O_2, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 28,08	28,04

Ueberführung des Kreatininoxims in Methylhydantoinoxim.

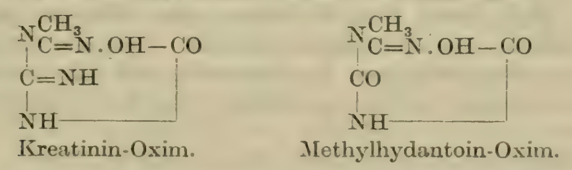
Das zu diesen Versuchen verwendete Kreatininoxim war zum größten Teil aus Harn, zum kleineren Teil aus Kreatinin selbst, durch Einwirkung von Nitroprussidnatrium und Natronlauge und darauffolgendes schwaches Ansäuern des Reaktionsproduktes, nach dem Verschwinden der anfänglich tief violettroten Färbung, mit Essigsäure nach den Angaben von Kramm (l. c.) dargestellt.

Je 2 g dieses Kreatininoxims wurden zur Ueberführung in Methylhydantoinoxim in 20 ccm Salpetersäure vom spezifischen Gewicht 1.140 gelöst, diese Lösung durch Eiswasser abgekühlt und in dieselbe Natriumnitrit in Stangen (10 g) in kleinen Portionen eingetragen. Nach Verlauf von 24 Stunden hatte sich dann aus der Flüssigkeit ein rötlichweißer Niederschlag von krystallinischer Beschaffenheit in reichlicher Menge abgeschieden. Letzterer wurde abgesogen und mit kleinen Mengen kaltem Wasser ausgewaschen. Bei dem Umkrystallisieren aus siedendem Wasser zeigte sich jedoch, daß dieses Reaktionsprodukt nicht einheitlicher Natur war; einer leichter löslichen Verbindung war noch unverändert gebliebenes, sehr schwer lösliches Kreatininoxim beigemengt. Die Trennung dieser beiden Produkte erfolgte durch Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol in ähnlicher Weise, wie dies bei den Substanzen A und B, den Reaktionsprodukten der Einwirkung der salpetrigen Säure auf Kreatinin (siehe S. 333), zur Ausführung gelangte. Auf diese Weise resultierten farblose, durchsichtige Nadeln, welche unter lebhaftem Aufschäumen bei 193—194° schmolzen.

0,1392 g lieferten 36,1 ccm Stickstoff bei 739,7 mm Druck und 17° Temperatur.

	Gefunden:	Berechnet für $C_4H_5N_3O_3$:
N	29,47	29,37

Das vorliegende Oxim zeigte nicht mehr die schwach basischen Eigenschaften des als Ausgangsmaterial benutzten Kreatininoxims, dagegen stimmte es in der Zusammensetzung und in seinem Gesamtverhalten vollständig mit Methylhydantoinoxim anderer Provenienz überein. Das Kreatininoxim war somit durch Einwirkung von salpetriger Säure, infolge Umwandlung der Gruppe C=NH in CO, in Methylhydantoinoxim übergegangen:



Kreatinin-Oxim. Methylhydantoin-Oxim.

Die weitere Identifizierung dieser Verbindung mit Methylhydantoinoxim erfolgte durch die Spaltung derselben in Methylparabansäure und Hydroxylamin durch Salzsäure, sowie durch das Silbersalz und die Diacetylverbindung.

Bei der Darstellung des Silbersalzes verhielt sich dieses Oxim ebenso wie das des Methylhydantoins (siehe oben). Das rein weiße, krystallinische Salz verlor bei 100° nicht an Gewicht.

0,3228 g dieses Salzes enthielten 0,1289 g Ag.

Gefunden:	Berechnet für $C_4H_6AgN_3O_4$:
Ag 39,93	40,29

Die durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid erhaltene Acetylverbindung bildete nach dem Umkrystallisieren aus Aceton silberglänzende, bei 182—183⁰ ohne Aufschäumen schmelzende Blättchen.

Die bei der Umwandlung des Kreatinins in Kreatininoxim durch Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung auftretende rubinrote Färbung: Weyl'sche Reaktion, dürfte, da das dabei gebildete Kreatininoxim an sich ungefärbt ist, wohl nur auf eine gleichzeitig auftretende Veränderung des Nitroprussidnatriums zurückzuführen sein. Die Konstitution letzterer Verbindung ist zwar bisher noch nicht mit Sicherheit aufgeklärt, da es nach den Untersuchungen von K. A. Hofmann[1]) und von A. Miolati[2]) noch unentschieden ist, ob das Nitroprussidnatrium als eine Nitrosoverbindung: $Fe(CN)_5NO.Na_2 + 2 H_2O$, oder als ein um ein Atom Wasserstoff reicheres Oxim: $Fe(CN)_5NOH.Na_2 + 2 H_2O$, anzusehen ist; immerhin würde sich mit beiden Annahmen die Bildung eines Kreatininoxims in Einklang bringen lassen. Handelt es sich bei dem Nitroprussidnatrium um eine Nitrosoverbindung, so würde bei der Bildung des Kreatininoxims ein Wasserstoffatom der reaktionsfähigen CH_2-Gruppe durch die einwertige Gruppe NO ersetzt und hierdurch die Bildung eines Oxims veranlaßt werden. Trägt dagegen das Nitroprussidnatrium den Charakter eines Oxims, so könnte ein direkter Ersatz der beiden Wasserstoffatome jener CH_2-Gruppe durch die a priori vorhandene zweiwertige Oximgruppe N=OH erfolgt sein. Ob nun der bei diesen Vorgängen aus dem Kreatinin eliminierte Wasserstoff an die Stelle der hierbei in Reaktion getretenen NO- bezw. N=OH-Gruppe des Nitroprussidnatriums, unter Bildung von Prussidnatrium, tritt, oder ob hierdurch eine andere, bei Gegenwart von Kreatininoxim und Alkali sich intensiv rubinrot färbende Verbindung entsteht, mag dahingestellt bleiben[3]).

---

[1]) Zeitschr. f. anorg. Chem. **11**, 283 und **12**, 146.

[2]) Ibidem **25**, 318.

[3]) Verschiedene Ketone und Aldehyde zeigen bei dem Zusammenbringen mit Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung durch das Auftreten von mehr oder minder charakteristischen Färbungen (Béla von Bittó, Annal. d. Chem. 267, 372) mit dem Kreatinin eine gewisse Aehnlichkeit. Nach den vorstehenden, bei dem Kreatinin gemachten Beobachtungen könnte man vermuten, daß auch bei einigen dieser Farbenreaktionen, bedingt durch einen besonderen Reaktionsverlauf,

Auffallend ist es, daß bei der durch Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung bewirkten Ueberführung des Methylhydantoins in Methylhydantoinoxim das Auftreten derartiger charakteristischer Färbungen nicht zu bemerken ist. Aehnliches gilt auch für das Glykocyamidin, welches unter den gleichen Versuchsbedingungen eine, in Wasser schwerlösliche Verbindung liefert, die in ihrem Verhalten an das Kreatininoxim erinnert.

c) Mutterlauge von der Oximdarstellung.

Die saure Flüssigkeit, aus welcher sich das Rohoxim ausgeschieden hatte, wurde zur Prüfung auf andere Kreatininderivate, welche möglicherweise bei der Einwirkung der salpetrigen Säure gebildet sein konnten, nach dem Neutralisieren mit Natronlauge und darauffolgendem Ansäuern mit Essigsäure, zunächst durch wiederholtes Auskrystallisierenlassen möglichst von Natriumnitrat befreit, hierauf zur Trockne verdunstet und der Rückstand im Soxhlet'schen Apparate mit Aether erschöpft. Der hierdurch erhaltene Auszug wurde alsdann verdunstet und der Rückstand hierauf aus heißem Wasser umkrystallisiert. Hierbei schied sich zunächst noch eine kleine Menge von Methylhydantoinoxim in farblosen, bei 193° unter starkem Aufschäumen schmelzenden Nadeln aus. Bei weiterer Verdunstung resultierte dann Methyl-

---

eine Oximbildung mit in Frage käme. Bei dem Aceton, welches in dem Verhalten gegen Nitroprussidnatrium und Natronlauge: der Legal'schen Reaktion, besondere Aehnlichkeit mit dem Kreatinin: der Wey l'schen Reaktion, zeigt, ist dies in der Tat der Fall. Ob andere Ketone oder Aldehyde unter diesen Versuchsbedingungen ebenfalls Oxime liefern, bedarf allerdings noch einer weiteren Prüfung.

Schüttelt man das mit Essigsäure schwach angesäuerte, violett gefärbte Reaktionsprodukt, welches bei der Einwirkung von Nitroprussidnatrium und Natronlauge auf verdünnte Acetonlösung erhalten wird, mit Aether aus, so verbleibt bei der freiwilligen Verdunstung dieses Aetherauszugs eine farblose, gut krystallisierte Verbindung, die in der leichten Löslichkeit in Wasser, Alkohol und Aether, sowie in der Flüchtigkeit bei gewöhnlicher Temperatur eine große Aehnlichkeit mit Acetoxim zeigt. Salzsäure spaltet aus dieser Verbindung ebenso wie aus dem Acetoxim, Hydroxylamin ab. Das fragliche Oxim ist jedoch in Ligroin etwas schwerer löslich als das Acetoxim. Dasselbe scheidet sich aus der heiß bereiteten Lösung in Ligroin in farblosen, nach dem Trocknen etwas glänzenden Nadeln aus, die bei wiederholter Darstellung bei 65—66° schmolzen, wogegen das Acetoxim unter den gleichen Bedingungen kompakte, durchsichtige, nicht glänzende, säulenförmige Krystalle liefert, die sich bereits bei 60° verflüssigen. Welcher Natur dieses Oxim ist, soll gelegentlich weiter ermittelt werden.

parabansäure vom Schmelzpunkt 152—153°. Oxalsäure war in dieser Lösung nur in Spuren enthalten, dagegen enthielt die mit Aether extrahierte Salzmasse beträchtliche Mengen von Oxalat. E. Thumann, welcher das Methylhydantoinoxim in größerem Umfange darstellte[1]), konnte aus diesen Rückständen auch noch unverändertes Kreatinin, sowie Ammoniumverbindungen isolieren. Es wurde zu diesem Zwecke diese Salzmasse im Soxhlet'schen Apparate mit Alkohol extrahiert, der hierdurch erhaltene Auszug alsdann verdunstet und der Rückstand, zur Entfernung von dem mit in Lösung gegangenen Natriumnitrat, mit absolutem Alkohol behandelt. Nach dem Verdunsten dieser Lösung resultierte eine dickflüssige Masse, welche auch bei längerer Aufbewahrung im Exsikkator keine Neigung zur Krystallisation zeigte. Zur weiteren Identifizierung wurde diese Masse daher mit so viel kalt gesättigter alkoholischer Quecksilberchloridlösung versetzt, bis keine weitere Ausscheidung mehr erfolgte. Dieser Niederschlag wurde hierauf mit Alkohol ausgewaschen, alsdann in Wasser suspendiert und durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat, vom ausgeschiedenen Schwefelquecksilber lieferte beim Verdunsten schwach gelblich gefärbte, tafelförmige Krystalle, welche in der Form und Löslichkeit an Kreatininhydrochlorid erinnerten. Dieselben lieferten mit Platin- und Goldchlorid gut krystallisierende Doppelsalze.

Das Golddoppelsalz, welches bei 167° schmolz, ergab bei der Analyse folgende, dem Kreatiningoldchlorid entsprechende Daten:

0,2264 g Substanz gaben als Goldsulfid gefällt 0,0988 g Au und 0,2864 g AgCl.

	Gefunden:	Berechnet für $C_4H_7N_3O.HCl + AuCl_3$:
Au	43,63	43,53
Cl	31,08	31,34

Ein geringer Teil des Kreatinins war also der Einwirkung der salpetrigen Säure entgangen.

In dem Filtrat der Quecksilberchloridfällung konnte noch die Gegenwart von Ammoniumverbindungen durch Ueberführung in Ammoniumplatinchlorid nachgewiesen werden.

Bei der Ausführung der Analysen bin ich von Herrn Dr. Rudolf Gaze und von Herrn Dr. Martin Schenck unterstützt worden. Beiden Herren möchte ich auch an dieser Stelle hierfür meinen verbindlichen Dank aussprechen.

---

[1]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1911.

II. Ueber das Oxim des Methylhydantoins.

(Hauptprodukt der Einwirkung der salpetrigen Säure auf Kreatinin.)

Versuche von Dr. Eugen Thumann, Apotheker[1]).

Das zu den nachstehend beschriebenen Versuchen erforderliche Kreatinin wurde aus Kreatin dargestellt, welches synthetisch nach den Angaben von Strecker[2]) und Volhard[3]) durch Einwirkung von Sarkosin auf Cyanamid erhalten war. Das für diese Synthese verwendete Sarkosin wurde durch hydrolytische Spaltung des Koffeïns nach den Angaben von E. Schmidt und W. Paulmann[4]) bereitet, und zwar lieferten 500 g Koffeïn hierbei 263 g reines Sarkosinhydrochlorid.

Zur Darstellung des Cyanamids diente käufliches Cyanamidnatrium als Ausgangsmaterial. Zur Zerlegung desselben hat sich folgendes Verfahren als zweckentsprechend bewährt:

Zu einem Vorversuch wurden zunächst 20 g gepulvertes Cyanamidnatrium unter Kühlung in etwa 100 g Wasser gelöst und diese Lösung alsdann, unter beständiger Kühlung mit Eiswasser, tropfenweise mit technischer Ameisensäure von 98% bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Hierauf wurde diese Flüssigkeit zwei Tage lang der Perforation mit Aether unterworfen, wobei am zweiten Tage der Aether erneuert wurde. Von den auf diese Weise erhaltenen Aetherauszügen wurde alsdann der größte Teil des Aethers abdestilliert, der Rückstand hierauf bei mäßiger Wärme in einer Krystallisierschale bis zum dünnen Sirup verdunstet und schließlich in einen Vakuumexsikkator gestellt, worin derselbe nach kurzer Zeit zu einer strahlig-krystallinischen Masse erstarrte. Auf diese Weise resultierten 8 g reines Cyanamid = 82% der theoretischen Ausbeute.

Nach diesem Vorversuch gelangten dreimal je 100 g Cyanamidnatrium in entsprechender Weise zur Verarbeitung, wobei unter täglicher Erneuerung des Aethers die Perforation auf drei Tage ausgedehnt wurde. Die Ausbeute an Cyanamid betrug hierbei 74, 78 und 82% der theoretisch zu erwartenden Menge.

Wesentlich ist bei dieser Darstellungsmethode des Cyanamids, daß die Ameisensäure zur Lösung des Cyanamidnatriums nur bis zur ganz schwach sauren Reaktion zugesetzt wird, da anderenfalls

---

[1]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1911.

[2]) Jahresb. d. Chem. 1868, 686.

[3]) Zeitschr. f. Chem. 1869, 318.

[4]) Dieses Archiv 1894, 601.

das isolierte Cyanamid nur schwierig krystallisiert und leicht zu Dicyandiamid polymerisiert.

Die Ueberführung des synthetischen Kreatins in Kreatinin geschah nach Angabe von Liebig[1]), sowohl durch Eindampfen mit mäßig verdünnter Schwefelsäure, als auch durch wiederholtes Verdampfen mit konzentrierter Salzsäure. Die Isolierung des freien Kreatinins aus dem zunächst erhaltenen Sulfat bezw. Hydrochlorid erfolgte in der bereits früher von H. Pommerehne[2]) und von G. Kunze[3]) beschriebenen Weise.

Reaktionsprodukt der Einwirkung der salpetrigen Säure auf Kreatinin.

Die Einwirkung der salpetrigen Säure auf das Kreatinin gelangte nach einigen Vorversuchen in folgender Weise zur Ausführung. Je 2 g Kreatinin wurden in einem Reagenzglase in 20 ccm Salpetersäure von 1,140 spezifischem Gewicht gelöst, und wurde alsdann die durch Eiswasser abgekühlte Lösung allmählich mit 10 g Natriumnitrit in Stangen in kleinen Portionen versetzt. Nach 24 stündigem Stehen an einem kühlen Orte wurden hierauf die blaßrosa gefärbten krystallinischen Ausscheidungen gesammelt, mit kleinen Mengen kaltem Wasser ausgewaschen und schließlich aus siedendem Wasser umkrystallisiert. 100 Teile Kreatinin lieferten hierbei etwa 55 Teile des Einwirkungsproduktes.

Die auf obige Weise gewonnene Verbindung bildete ein weißes krystallinisches Pulver, welches sich kaum in kaltem Wasser, leichter in siedendem Wasser und in siedendem Alkohol löste. Beim Erhitzen auf dem Platinblech verpuffte die Substanz schwach; im Kapillarrohr erhitzt, trat unter lebhaftem Aufschäumen bei 193 bis 194° Schmelzen und zugleich Zersetzung ein.

Beim Auflösen des Reaktionsproduktes in siedendem Alkohol von 96% blieb eine kleine Menge desselben als weißes Pulver ungelöst (siehe vorstehende Abhandlung). Nach dem Abfiltrieren dieses Produktes schieden sich aus der alkoholischen Lösung kleine farblose, häufig zu Drusen gruppierte Nadeln aus. In der gleichen Form resultierte die neue Verbindung, wenn die aus Alkohol gewonnenen Krystalle nochmals aus heißem Wasser umkrystallisiert wurden. Die auf diese Weise gereinigte Verbindung verhielt sich beim Erhitzen auf dem Platinblech wie das ursprüngliche Reaktions-

[1]) Annal. d. Chem. 62, 298 u. f.

[2]) Dieses Archiv 1896, 386.

[3]) Ibidem 1911, 579.

produkt. Im Kapillarrohre schmolz dieselbe, unter lebhaftem Aufschäumen, ebenfalls bei 193—194°.

Die wässerige Lösung dieser Verbindung, welche, wie bereits in der vorstehenden Abhandlung dargelegt ist, nicht als ein direktes Oxim des Kreatinins, sondern des Methylhydantoins bezw. der Methylparabansäure anzusprechen ist, zeigt schwach saure Reaktion. Auch in dem Verhalten gegen ätzende Alkalien zeigt das Oxim den Charakter einer schwachen Säure. In Ammoniak löst sich dasselbe daher auf, um sich jedoch beim Verdunsten desselben unverändert wieder auszuscheiden. Leichter löst sich das Oxim noch in verdünnter Natronlauge. Wurde diese Lösung im Vakuumexsikkator verdunstet und die restierende feste Masse durch wiederholtes Ausziehen mit absolutem Alkohol von überschüssigem Aetznatron befreit, so verblieb ein krystallinischer Rückstand, der sich leicht in Wasser löste. Nach kurzer Zeit erfolgte jedoch bereits eine hydrolytische Spaltung der anscheinend gebildeten salzartigen Verbindung, indem das Oxim sich unverändert wieder ausschied, wie durch Ermittelung des Schmelzpunktes konstatiert wurde.

Das vorliegende Oxim besitzt keine basischen Eigenschaften; dasselbe verbindet sich daher weder mit Salzsäure oder Schwefelsäure, noch liefert es mit Platinchlorid oder Goldchlorid Doppelsalze. Quecksilberchloridlösung bewirkt, selbst in großem Ueberschuß angewendet, keine Fällung, wogegen Kupferacetatlösung einen dunkelgrünen, Silbernitratlösung einen weißen Niederschlag in der wässerigen Lösung des Oxims hervorrufen.

Die Liebermann'sche Nitrosoreaktion, sowie die Salpetersäurereaktion mit Schwefelsäure und Ferrosulfat lieferte die vorliegende Verbindung nicht, dagegen trat beim Kochen derselben mit Salzsäure eine Abspaltung von Hydroxylamin ein. Aus diesem Verhalten geht somit hervor, daß in dem obigen Einwirkungsprodukte der salpetrigen Säure keine Nitrosoverbindung, sondern ein Oxim vorlag.

Obschon von den von Dessaignes[1]) und von Märcker[2]) durch Einwirkung von gasförmigem Salpetrigsäureanhydrid auf wässerige Kreatininlösung dargestellten Verbindungen nicht bekannt ist, ob dieselben als Nitrosoverbindungen oder als Oxime anzusprechen sind, so geht doch aus der Zusammensetzung und aus den Eigenschaften dieser Produkte hervor, daß von einer Identität derselben mit dem vorliegenden Oxim nicht die Rede sein kann.

[1]) Annal. d. Chem. 97, 341.

[2]) Ibidem 133, 305.

Die von Märcker als α-Base bezeichnete Verbindung schmilzt unter lebhafter Zersetzung bei 210°, die als β-Base bezeichnete ohne Aufschäumen bei 195°. Beide Verbindungen besitzen basischen Charakter, indem sie mit Salzsäure und Salpetersäure gut charakterisierte Salze und mit Platinchlorid Doppelsalze liefern, während dies bei dem hier vorliegenden Oxim nicht der Fall ist. Die salpetrige Säure muß daher bei den von Dessaignes und von Märcker ausgeführten Versuchen in wesentlich anderer Weise auf das Kreatinin eingewirkt haben, als dies unter obigen Bedingungen der Fall war.

Die Ausführung der Elementaranalysen dieses Oxims bereitete erhebliche Schwierigkeiten, so daß es anfänglich, trotz peinlicher Sorgfalt, nicht gelingen wollte, gut übereinstimmende Resultate zu erzielen. Bei der Bestimmung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs ergaben sich, obschon die Substanz dabei in einem geräumigen Kupferschiffchen zur Verhinderung der Verpuffung und zur Verlangsamung der Verbrennung mit gepulvertem Kupferoxyd gemischt war, Werte, welche auf eine unvollständige Reduktion der bei der Verbrennung gebildeten Stickoxyde hinwiesen. Es wurde daher versucht, durch Verbrennung der vorliegenden Verbindung im Schnabelrohre, unter Anwendung eines Gemisches von Kupferoxyd und Bleichromat, sowie einer blanken Kupferspirale von 25 cm Länge, zu besseren Resultaten zu gelangen. Die für den Kohlenstoffgehalt gefundenen Werte fielen unter diesen Versuchsbedingungen zwar etwas niedriger aus als vorher, jedoch betrugen dieselben im Mittel immer noch 33,75% bei einem Wasserstoffgehalt von 4,20%. Dieselben Werte wurden annähernd auch ermittelt, als unter Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen, an Stelle des Schnabelrohres ein offenes Rohr verwendet wurde. Zur Kontrolle der verschiedenen analytischen Daten wurde hierauf bei einer dritten Versuchsreihe die bisher zur Reduktion der gebildeten Stickoxyde verwendete Kupferspirale durch Bleisuperoxyd ersetzt, und da letzteres den Stickstoff nur in Form von Stickstoffdioxyd bindet, die Verbrennung direkt im Sauerstoffstrome ausgeführt.

Zu jeder Verbrennung wurden in letzterem Falle einige Gramm Bleisuperoxyd-Dennstedt, welches in zwei Porzellanschiffchen auf eine Länge von etwa 20 cm verteilt war, vorgelegt. Das Rohr wurde an dieser Stelle während der Verbrennung überhaupt nicht erhitzt. Nur nach Beendigung derselben wurde das im Rohr und auf dem Bleisuperoxyd kondensierte Wasser durch vorsichtiges Anlegen von heißen Kacheln ausgetrieben.

Die Stickstoffbestimmungen wurden nach Dumas ausgeführt.

Die im Schnabelrohr unter Anwendung einer blanken Kupferspirale ausgeführten Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen, sowie die Bestimmungen, die unter Einhaltung der gleichen Versuchsbedingungen im offenen Rohre ausgeführt wurden, ergaben folgende Resultate:

1.	0,2692 g	Substanz	lieferten	0,3366 g CO_2	und	0,1030 g H_2O.
2.	0,1534 g	,,	,,	0,1902 g CO_2	,,	0,0576 g H_2O.
3.	0,1780 g	,,	,,	0,2197 g CO_2	,,	0,0678 g H_2O.
4.	0,2268 g	,,	,,	0,2808 g CO_2	,,	0,0868 g H_2O.
5.	0,1551 g	,,	,,	0,1920 g CO_2	,,	0,0577 g H_2O.

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.
C	34,10	33,82	33,66	33,77	33,76
H	4,28	4,20	4,26	4,28	4,16

Die nachstehend angegebenen Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte sind unter Anwendung von Bleisuperoxyd gefunden und zur Aufstellung der atomistischen Formel verwendet worden:

1.	0,1622 g	Substanz	lieferten	0,1980 g CO_2	und	0,0553 g H_2O.
2.	0,1506 g	,,	,,	0,1840 g CO_2	,,	0,0535 g H_2O.
3.	0,1544 g	,,	,,	0,1879 g CO_2	,,	0,0550 g H_2O.
4.	0,1523 g	,,	,,	0,1854 g CO_2	,,	0,0541 g H_2O.
5.	0,1546 g	,,	,,	41,6 ccm N, b=748 mm, t=18°.		
6.	0,1942 g	,,	,,	52,4 ccm N, b=742 mm, t=18°.		
7.	0,1507 g	,,	,,	40,6 ccm N, b=740 mm, t=17°.		
8.	0,2438 g	,,	,,	64,2 ccm N, b=738 mm, t=13°.		

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
C	33,29	33,32	33,19	33,20	—	—	—	—
H	3,81	3,97	3,98	3,97	—	—	—	—
N	—	—	—	—	31,07	30,90	30,88	30,52

Die gefundenen Werte führen zunächst zu der empirischen Formel $C_4H_6N_3O_3$. Hierfür berechnet sich:

C 33,33 H 4,17 N 29,17 O 33,33.

Da eine derartige Formel nach dem Gesetz der paaren Atomzahlen direkt nicht in Betracht kommt und die verdoppelte Formel unter den angewendeten Versuchsbedingungen wenig wahrscheinlich ist, so wurde zunächst die Formel $C_4H_7N_3O_3$, für welche sich berechnet:

C 33,10 H 4,83 N 28,97 O 33,10,

akzeptiert und die Verbindung selbst als ein Kreatinindioxim angesprochen:

$$\begin{array}{l} N^{CH_3} \\ \mid CH_2\text{———}CO \\ C{=}N.OH \quad \mid \\ \mid \qquad\qquad\quad \mid \\ N.OH\text{———} \end{array}$$

Zu dieser Annahme gab der Umstand Veranlassung, daß die beiden NH-Gruppen, welche im Molekül des Kreatinins enthalten sind, zunächst als ganz besonders reaktionsfähig gegen salpetrige Säure erachtet werden mußten. Das weitere Studium dieses Oxims hat jedoch, wie aus der vorstehenden Abhandlung hervorgeht, diese nächstliegende Annahme nicht bestätigt. Dasselbe kommt nicht durch die Formel $C_4H_7N_3O_3$, sondern durch die Formel $C_4H_5N_3O_3$, mit der die ermittelten analytischen Daten ebenfalls im Einklang stehen, und für welche sich berechnen

C 33,56 H 3,49 N 29,37 O 33,58,

zum Ausdruck. Seiner Konstitution nach ist das vorliegende Oxim daher nicht als ein unmittelbarer Abkömmling des Kreatinins, sondern eines unter dem Einfluß der salpetrigen Säure gebildeten Zersetzungsproduktes desselben, des Methylhydantoins, als Methylhydantoinoxim bezw. als Oxim der Methylparabansäure, aufzufassen (vergl. die vorstehende Abhandlung).

Silberverbindung des Oxims.

Wie bereits erwähnt, liefert das vorliegende Oxim in wässeriger Lösung mit Silbernitrat einen in Wasser unlöslichen, in Ammoniak und Salpetersäure löslichen Niederschlag. Um die Zusammensetzung dieser Silberverbindung ermitteln zu können, wurde eine etwas größere Menge derselben dargestellt, indem in wässerige Silbernitratlösung unter Umrühren eine heiße wässerige Lösung des Oxims eingegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser sorgfältig ausgewaschen und schließlich im Exsikkator geschützt vor Licht, getrocknet wurde.

Die auf diese Weise erhaltene Silberverbindung bildete ein feines weißes Pulver, welches am Licht ziemlich leicht eine Veränderung erlitt. Nach dem Trocknen desselben im Exsikkator konnte bei 100° kein Gewichtsverlust mehr konstatiert werden. Beim Erhitzen auf dem Platinblech trat eine schwache Verpuffung ein.

Die Elementaranalysen, welche von dieser Silberverbindung, unter Vorlegung einer blanken Kupferspirale, ausgeführt wurden, lieferten keine exakten Werte. Es wurde gefunden:

1.	0,1558 g	Substanz	lieferten	0,1072 g CO_2	und 0,0454 g H_2O.
2.	0,1925 g	,,	,,	0,1300 g CO_2	,, 0,0546 g H_2O.
3.	0,1564 g	,,	,,	0,1069 g CO_2	,, 0,0442 g H_2O.

Gefunden:

	1.	2.	3.
C	18,76	18,42	18,64
H	3,25	3,17	3,16

Die nachstehend angegebenen Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen sind daher, unter Benutzung der bei der Analyse des Oxims gemachten Erfahrungen, bei Anwendung von Bleisuperoxyd ausgeführt worden.

1.	0,1678 g	Substanz	lieferten	0,1093 g CO_2	und 0,0377 g H_2O.
2.	0,1476 g	,,	,,	0,0968 g CO_2	,, 0,0362 g H_2O.
3.	0,1664 g	,,	,,	0,1081 g CO_2	,, 0,0428 g H_2O.
4.	0,1826 g	,,	,,	25,6 ccm N, b=744 mm, t=21°.	
5.	0,1416 g	,,	,,	19,6 ccm N, b=750 mm, t=17°.	
6.	0,2044 g	,,	,,	28,4 ccm N, b=740 mm, t=16°.	
7.	0,1524 g	,,	,,	0,0804 g AgCl.	
8.	0,2158 g	,,	,,	0,1138 g AgCl.	
9.	0,2602 g	,,	,,	0,1384 g AgCl.	
10.	0,2378 g	,,	,,	0,0948 g Ag.	

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
C	17,77	17,88	17,72	—	—	—	—	—	—	—
H	2,51	2,74	2,87	—	—	—	—	—	—	—
N	—	—	—	15,93	16,08	15,98	—	—	—	—
Ag	—	—	—	—	—	—	39,71	39,70	40,04	39,86

Berechnet für $C_4H_6N_3O_4Ag$:

C	17,91
H	2,24
N	15,68
Ag	40,29

Aus den vorstehenden analytischen Daten geht hervor, daß das Oxim bei dem Uebergang in diese Silberverbindung ein Molekül Wasser aufgenommen hat. Es dürfte diese Wasseraufnahme unter Auflösung des ursprünglich vorhandenen Ringschlusses bezw. durch

Uebergang des Methylhydantoinoxims in das Oxim der Methylhydantoinsäure, erfolgt sein[1]):

```
N CH3                          N CH3
 |C=N.OH—CO                     |C=N.OH—CO.OAg
CO        |                    CO
 |        |                     |
NH————————                     NH2
```

Verhalten des Oxims gegen Phenylhydrazin.

Die Fähigkeit der Oxime durch Einwirkung von Phenylhydrazin in die entsprechenden Phenylhydrazone übergeführt zu werden, ist zuerst von Just[2]) beobachtet worden. Es beruht dieser Vorgang auf einem Austausch der Oximidogruppe =N.OH gegen den Phenylhydrazinrest $=N.NH.C_6H_5$, unter Abspaltung von Hydroxylamin. Diese Reaktion kann ferner, wie v. Pechmann[3]) konstatierte, dazu dienen, um die Isonitrosoverbindungen von den eigentlichen Nitrosoverbindungen, welche diese Reaktion nicht liefern, zu unterscheiden. Es schien daher von Interesse zu sein, auch das vorliegende Oxim zu seiner weiteren Identifizierung nach dieser Richtung hin einer Prüfung zu unterziehen. Zu diesem Zwecke wurden 2 g des vorliegenden Oxims in heißem Wasser gelöst, diese Lösung dann mit der Auflösung von 2 g Phenylhydrazinhydrochlorid und 2 g Natriumacetat versetzt und das Gemisch hierauf im Wasserbade erwärmt. Hierbei schied sich allmählich eine reichliche Menge eines grünlich gefärbten, krystallinischen Niederschlags ab. Derselbe wurde alsdann nach Verlauf von mehreren Stunden gesammelt, abgesogen und mit Wasser, worin er unlöslich war, ausgewaschen. Das Filtrat von dieser Ausscheidung lieferte beim erneuten Erwärmen im Wasserbade eine weitere Ausscheidung derselben Verbindung.

Da das auf diese Weise erhaltene Phenylhydrazon in Wasser unlöslich, in Aceton dagegen leicht löslich war, so wurde dasselbe aus einem Gemisch von Aceton und Wasser umkrystallisiert. Hierbei resultierten seidenartig glänzende, grün schimmernde Nadeln oder

---

[1]) Dieses Silbersalz verlor auch beim Trocknen bei 100° im Vakuum nicht an Gewicht. Das gleiche war bei 110° und bei 120° der Fall; bei 130° trat Zersetzung unter Braunfärbung ein. Wird die wässerige Lösung des Methylhydantoinoxims mit Silbernitratlösung versetzt, so tritt zunächst nur eine geringe Trübung ein, die alsbald stärker wird und sich dann zu einem reichlichen Niederschlag verdichtet.
E. Schmidt.

[2]) Ber. d. chem. Ges. 19, 1205.

[3]) Ibidem 20, 2543.

Blättchen, die von verschiedenen Krystallisationen bei 238—240° schmolzen.

Die von dieser Verbindung ausgeführten Analysen ergaben folgende Daten:

1. 0,1312 g Substanz lieferten 0,2642 g CO_2 und 0,0588 g H_2O.
2. 0,1392 g „ „ 0,2802 g CO_2 „ 0,0610 g H_2O.
3. 0,1317 g „ „ 28,7 ccm N, b=751 mm, t=16°.
4. 0,1117 g „ „ 24,6 ccm N, b=747 mm, t=16°.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	$C_{10}H_{10}N_4O_2$:
C	54,92	54,90	—	—	55,04
H	5,01	4,90	—	—	4,59
N	—	—	25,43	25,57	25,69

Aus den vorstehenden Daten geht hervor, daß bei obiger Reaktion tatsächlich ein Austausch der Oximidogruppe =N.OH gegen den Phenylhydrazinrest $=N.NH.C_6H_5$ stattgefunden hat, das Ausgangsmaterial somit als ein echtes Oxim anzusprechen ist.

```
  CH3                           CH3
N C=N.OH—CO                   N C=N.NH.C6H5—CO
|         |                   |              |
CO        |                   CO             |
|         |                   |              |
NH————————                    NH—————————————
     Oxim.                       Phenylhydrazon.
```

Verhalten des Oxims gegen Essigsäureanhydrid.

Ketoxime unterscheiden sich von den Aldoximen dadurch, daß dieselben durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid in Acetylderivate verwandelt werden, während letztere hierdurch in Nitrile übergehen. Lag in dem aus dem Kreatinin gewonnenen Oxim ein Ketoxim obiger Formel vor, wie es nach dem sonstigen Verhalten desselben der Fall sein mußte, so war unter obigen Bedingungen die Bildung eines Diacetylproduktes zu erwarten. Der Versuch hat diese Annahme durchaus bestätigt.

2 g des Oxims wurden zu diesem Zwecke mit 20 g Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler eine Stunde lang im schwachen Sieden erhalten, hierauf wurde die Flüssigkeit auf dem Dampfbade von überschüssigem Essigsäureanhydrid möglichst befreit und der krystallinische Rückstand schließlich aus siedendem Aceton umkrystallisiert. Hierbei resultierten farblose, glänzende, bei 186° schmelzende Blättchen, welche sich als unlöslich in Wasser, als

leicht löslich in Alkohol und Aceton erwiesen. Beim Erhitzen auf dem Platinbleche trat keine Verpuffung ein. Hydroxylamin war in der Mutterlauge nicht nachweisbar.

Die von dieser Verbindung ausgeführten Elementaranalysen ergaben folgende Daten:

1. 0,1392 g Substanz lieferten 0,2184 g CO_2 und 0,0578 g H_2O.
2. 0,1488 g „ „ 0,2304 g CO_2 „ 0,0599 g H_2O.
3. 0,1786 g „ „ 0,2760 g CO_2 „ 0,0748 g H_2O.
4. 0,1834 g „ „ 29,6 ccm N, b = 744 mm, t = 18°.
5. 0,1986 g „ „ 34,4 ccm N, b = 750 mm, t = 18°.

	Gefunden:					Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	5.	$C_8H_9N_3O_5$:
C	42,79	42,23	42,15	—	—	42,29
H	4,64	4,50	4,68	—	—	4,00
N	—	—	—	18,53	18,30	18,50

Obschon aus den obigen analytischen Daten hervorgeht, daß es sich bei diesem Produkt um ein Diacetylderivat handelt, wurde doch die Zahl der in das Molekül des Oxims eingetretenen Acetylgruppen noch direkt bestimmt.

Die Diacetylverbindung wurde zu diesem Zwecke mit verdünnter Schwefelsäure, unter Mitwirkung von Wasserdampf, der Destillation unterworfen, wobei zunächst 150 ccm und alsdann noch zweimal 80 ccm Destillat aufgefangen wurden. Die in diesen Destillaten enthaltene Essigsäure wurde schließlich durch Titration mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge bestimmt. In dem dritten Destillate fanden sich nur noch Spuren von Säure. Bei einem zweiten und einem dritten Versuche wurde an Stelle der verdünnten Schwefelsäure Phosphorsäure zur Spaltung verwendet.

1. 0,1804 g Substanz lieferten 0,0968 g Essigsäure
2. 0,2724 g „ „ 0,1434 g „
3. 0,2882 g „ „ 0,1536 g „

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_8H_9N_3O_5$:
$C_2H_4O_2$	53,65	52,60	53,29	52,86

Der vorliegenden Diacetylverbindung dürfte die Formel:

$$
\begin{array}{l}
N\overset{CH_3}{C}=N\cdot O(C_2H_2O)-CO \\
| \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\
CO \qquad\qquad\qquad\qquad\quad\;\; | \\
| \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\
N(C_2H_3O)\text{————————}
\end{array}
$$

zukommen.

Einwirkung von Salzsäure auf das Oxim.

Salzsäure und verdünnte Schwefelsäure wirken auf die Oxime zumeist derartig ein, daß unter Mitwirkung von einem Molekül Wasser Hydroxylamin abgespalten wird und die hierdurch frei werdenden beiden Valenzen durch Sauerstoff gesättigt werden:

$$>C=N.OH + H_2O = NH_2.OH + >C=O.$$

Es war daher zu erwarten, daß das Studium dieser Reaktion besondere Anhaltspunkte für die Konstitution des vorliegenden Oxims liefern würde. Das Oxim wurde zu diesem Zweck in einer Schale mit starker Salzsäure übergossen, durch gelindes Erwärmen in Lösung gebracht und die erzielte Lösung bei mäßiger Wärme bis zur beginnenden Krystallisation verdunstet. Beim Erkalten und weiteren freiwilligen Verdunsten schieden sich farblose, durchsichtige, säulenförmige Krystalle, bisweilen in strahlenförmiger Gruppierung, in reichlicher Menge aus. Dieselben lösten sich ziemlich leicht in kaltem Wasser, sehr leicht in heißem Wasser mit saurer Reaktion. Auch in Alkohol und in Aether war diese Verbindung löslich. Dieselbe schmolz bei 152—153° und sublimierte anscheinend ohne Zersetzung bei höherer Temperatur.

Quecksilberchlorid verursachte in der wässerigen Lösung dieser Verbindung keine Fällung, wohl aber Silbernitrat. Chlor war in der Verbindung weder in ionisierbarer, noch in nicht ionisierbarer, an Kohlenstoff gebundener Form enthalten.

Die Mutterlauge von diesem leicht krystallisierbaren Spaltungsprodukt enthielt weder Salpetersäure, noch salpetrige Säure, dagegen kleine Mengen von Ammoniak (als Platinsalmiak identifiziert), sowie große Mengen von Hydroxylamin. Ein Tropfen der Mutterlauge rief daher in F e h l i n g'scher Kupferlösung schon bei gewöhnlicher Temperatur einen gelbroten Niederschlag von Kupferoxydul hervor. Wurde ferner etwas von der zuvor verdünnten Mutterlauge mit einigen Tropfen verdünnter Nitroprussidnatriumlösung versetzt, so trat nach Zugabe von Natronlauge in geringem Ueberschusse eine Gelbfärbung ein, die beim Erhitzen zum Sieden in ein schönes Kirschrot überging.

Die Analyse der farblosen, bei 152—153° schmelzenden Krystalle ergab, unter Anwendung einer reduzierten Kupferspirale, folgende Werte:

1. 0,2039 g Substanz lieferten 0,2810 g CO_2 und 0,0752 g H_2O.
2. 0,2068 g „ „ 0,2864 g CO_2 „ 0,0750 g H_2O.
3. 0,1805 g „ „ 0,2501 g CO_2 „ 0,0631 g H_2O.

Gefunden:

	1.	2.	3.
C	37,61	37,77	37,79
H	4,12	4,05	3,91

Bei den unter Anwendung von Bleisuperoxyd ausgeführten Verbrennungen wurden folgende Resultate erzielt:

1. 0,0973 g Substanz lieferten 0,1336 g CO_2 und 0,0334 g H_2O.
2. 0,1570 g „ „ 0,2142 g CO_2 „ 0,0500 g H_2O.
3. 0,1516 g „ „ 0,2061 g CO_2 „ 0,0483 g H_2O.
4. 0,1532 g „ „ 0,2089 g CO_2 „ 0,0520 g H_2O.
5. 0,1575 g „ „ 0,2138 g CO_2 „ 0,0543 g H_2O.
6. 0,1976 g „ „ 38,0 ccm N, b=744 mm, t=18°.
7. 0,2056 g „ „ 39,4 ccm N, b=741 mm, t=17°.

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
C	37,39	37,21	37,08	37,19	37,02	—	—
H	3,83	3,56	3,56	3,79	3,85	—	—
N	—	—	—	—	—	22,08	21,99

Berechnet für $C_4H_4N_2O_3$:

C	37,50
H	3,16
N	21,57

Der im vorstehenden beschriebenen Verbindung wurde zunächst die Formel $C_4H_6N_2O_3$ zuerteilt, jedoch hat das weitere Studium derselben gelehrt, daß dieselbe mit der Methylparabansäure identisch ist, und infolgedessen die Zusammensetzung $C_4H_4N_2O_3$ besitzt, mit welcher die gefundenen analytischen Daten ebenfalls im Einklang stehen (siehe vorstehende Abhandlung).

Die Identität dieses Spaltungsproduktes mit Methylparabansäure ergibt sich nicht nur durch sein Verhalten gegen Alkalien: Zerfall in Oxalsäure und Methylharnstoff, sondern auch durch das Verhalten gegen Silbernitrat und gegen Phenylhydrazin.

Die Zerlegung des Oxims in Hydroxylamin und Methylparabansäure tritt auch ein, wenn die Lösung desselben in starker Salzsäure der freiwilligen Verdunstung überlassen wird, sowie auch beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure.

Silbersalz.

Zur Darstellung dieser Verbindung wurde eine konzentrierte wässerige Silbernitratlösung mit einer wässerigen Lösung der Methylparabansäure versetzt, der entstandene Niederschlag abgesogen, mit kaltem Wasser ausgewaschen und schließlich aus

siedendem Wasser umkrystallisiert. Hierbei resultierte dasselbe in glänzenden, weißen Blättchen, die nach dem Trocknen im Exsikkator bei 100° noch 2,55% an Gewicht verloren.

Die von diesem Silbersalz ausgeführten Analysen ergaben folgende Daten:

1. 0,589 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten 0,1198 g CO_2 und 0,0311 g H_2O.
2. 0,1692 g Substanz lieferten 0,1274 g CO_2 und 0,0322 g H_2O.
3. 0,1022 g „ „ 0,0754 g CO_2 „ 0,0191 g H_2O.
4. 0,1367 g „ „ 14,1 ccm N, b=751 mm, t=19°.
5. 0,1540 g „ „ 0,0934 g AgCl.
6. 0,2088 g „ „ 0,1263 g AgCl.

	Gefunden:						Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	$C_4H_3AgN_2O_3$:
C	20,56	20,56	20,12	—	—	—	20,43
H	2,18	2,13	2,09	—	—	—	1,28
N	—	—	—	11,92	—	—	11,92
Ag	—	—	—	—	45,65	45,53	45,93

Phenylhydrazid.

Nachdem es gelungen war, das durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Kreatinin erhaltene Oxim in ein Phenylhydrazon überzuführen, schien es von Interesse zu sein, auch dessen Spaltungsprodukt in der gleichen Richtung zu studieren. 2 g dieser Verbindung wurden zu diesem Zwecke ebenfalls mit Phenylhydrazinhydrochlorid und Natriumacetat in wässeriger Lösung im Wasserbade erwärmt. Hierbei schied sich ein bräunlich gefärbter, krystallinischer Niederschlag aus, welcher unlöslich in Wasser und Aceton, sehr schwer löslich in Alkohol war. Nach dem Auswaschen mit Wasser und Aceton wurde der Niederschlag aus viel siedendem Alkohol umkrystallisiert. Es resultierten auf diese Weise farblose oder blaßgelbliche, glänzende Nadeln oder Blättchen, die bei 218—219° schmolzen.

Die Analyse dieser Verbindung ergab folgende Daten:

1. 0,1216 g Substanz lieferten 0,2242 g CO_2 und 0,0574 g H_2O.
2. 0,1354 g „ „ 0,2498 g CO_2 „ 0,0642 g H_2O.
3. 0,0928 g „ „ 0,1718 g CO_2 „ 0,0438 g H_2O.
4. 0,1050 g „ „ 22,4 ccm N, b=731 mm, t=18°.
5. 0,1178 g „ „ 24,2 ccm N, b=755 mm, t=17°.

	Gefunden:					Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	5.	$C_{10}H_{12}N_4O_3$:
C	50,29	50,32	50,49	—	—	50,85
H	5,28	5,30	5,28	—	—	5,08
N	—	—	—	24,07	24,03	23,73

In diesem Reaktionsprodukt liegt somit ein Additionsprodukt von Methylparabansäure mit Phenylhydrazin, ein Methylparabansäure-Phenylhydrazid:

$$\begin{array}{l} N\begin{array}{l} -CH_3 \\ -CO-CO \end{array} \\ \;| \qquad\qquad\;\; | \\ CO \qquad\quad\;\; | \\ \;| \qquad\qquad\;\; | \\ NH - - - - \end{array}, \; NH_2-NH.C_6H_5$$

vor.

Verhalten des Oxims bei der Reduktion.

Durch Reduktion mit Natriumamalgam in essigsaurer Lösung werden im allgemeinen die Oxime in Aminoverbindungen verwandelt. Bei dem vorliegenden Oxim war dies jedoch nicht der Fall, wie ein bezüglicher Versuch lehrte. 0,5 g des Oxims wurden zu diesem Zwecke in Wasser suspendiert, das Gemisch wurde alsdann mit einigen Tropfen Eisessig versetzt und hierauf demselben 35 g Natriumamalgam von 4% allmählich zugefügt, wobei jedoch die Flüssigkeit durch Zusatz von Eisessig stets schwach sauer gehalten wurde. Das angewendete Oxim ging hierbei vollständig in Lösung. Hydroxylamin war in letzterer nicht nachweisbar, wohl aber Ammoniak in beträchtlicher Menge. Da das stark natriumacetathaltige Reduktionsprodukt mit Quecksilberchloridlösung eine Fällung gab, so wurde dasselbe in die Quecksilberverbindung übergeführt und letztere, nach dem sorgfältigen Auswaschen mit Wasser, durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Beim langsamen Verdunsten des Filtrats resultierten farblose, säulenförmige Krystalle, welche bei 153—154° schmolzen. Dieselben kennzeichneten sich hierdurch, sowie durch die Fällbarkeit durch Quecksilberchlorid bei Gegenwart von Natriumacetat und durch die Parabansäurereaktion als Methylparabansäure.

Das Oxim war somit unter obigen Bedingungen derartig verändert worden, daß die Oximgruppe, unter Bildung von Methylparabansäure, als Ammoniak zur Abspaltung gelangte.

Die Reduktionsversuche, welche mit Natriumamalgam in alkalischer Lösung, sowie mit Zinn und Salzsäure zur Ausführung gelangten, führten nicht zu glatten Resultaten.

Verhalten des Oxims gegen Baryumhydroxyd.

Das Kreatinin liefert nach den Versuchen von Neubauer[1]) beim Kochen mit Baryumhydroxydlösung als Spaltungsprodukte Sarkosin, Ammoniak, Kohlensäureanhydrid und Methylhydantoin.

[1]) Annal. d. Chem. 137, 294.

Stand das durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Kreatinin erhaltene Oxim in direkter Beziehung zu dieser Base, wie wohl in erster Linie anzunehmen war, so mußte dasselbe bei der Spaltung durch Baryumhydroxyd die gleichen oder doch denselben nahestehende Verbindungen liefern. Der Versuch hat diese Annahme nicht bestätigt, vielmehr wiesen die beobachteten Spaltungsprodukte ebenfalls darauf hin, daß das vorliegende Oxim kein direktes Kreatininderivat, sondern nur ein Abkömmling des Methylhydantoins sein konnte (siehe vorstehende Abhandlung).

5 g des Oxims wurden mit 50 g krystallisiertem Baryumhydroxyd und 145 g Wasser in einem Kolben am Rückflußkühler gekocht und die hierbei entweichenden, alkalisch reagierenden Gase in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Als nach etwa 20 stündigem Kochen diese Gase nur noch schwach alkalische Reaktion zeigten, wurde der Kolbeninhalt, unter Ersatz des verdampfenden Wassers, in einer Schale noch so lange zum Sieden erhitzt, bis die Dämpfe nicht mehr alkalisch reagierten.

Die bei obiger Spaltung erhaltene Salzsäurelösung wurde zur Identifizierung der darin enthaltenen Hydrochloride in zwei Teile geteilt und davon der eine Teil mit Platinchlorid-, der andere Teil mit Goldchloridlösung versetzt.

Das Platinchlorid bewirkte sofort einen Niederschlag, der sich nach dem Umkrystallisieren schon durch seine Krystallisationsform als Platinsalmiak zu erkennen gab. Die Analyse bestätigte dies.

0,2902 g Substanz gaben 0,1274 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(NH_4Cl)_2PtCl_4$:
43,90	43,92

Eine zweite und dritte Ausscheidung, die bei der freiwilligen Verdunstung der von dem Platinsalmiak getrennten Mutterlauge erhalten wurde, bestand, wie die davon ausgeführten Analysen zeigten, aus Methylaminplatinchlorid.

0,2092 g Substanz gaben 0,0870 g Pt.

Gefunden: 41,58

0,1792 g Substanz gaben 0,0744 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(NH_2[CH_3]HCl)_2PtCl_4$:
41,52	41,32

Der mit Goldchlorid versetzte Teil der salzsauren Lösung wurde der freiwilligen Verdunstung überlassen, die hierbei ausgeschiedenen nadelförmigen Krystalle wurden alsdann abgesogen, zwischen Fließpapier gepreßt und im lufttrockenen Zustande

analysiert. Der Gehalt an Krystallwasser und an Gold stimmte mit dem für Methylamingoldchlorid berechneten überein.

0,1653 g Substanz verloren bei 100° 0,0076 g an Gewicht.
Gefunden: 4,59% Gewichtsabnahme.
Berechnet für $(NH_2[CH_3]HCl)AuCl_3 + H_2O$: 4,62% H_2O.

0,1577 g Substanz gaben 0,0836 g Au.

	Gefunden:	Berechnet für $(NH_2[CH_3]HCl)AuCl_3$:
Au	53,01	53,09

Der Kolbeninhalt wurde zunächst von dem entstandenen reichlichen Niederschlage (N) durch Absaugen getrennt, letzterer mit heißem Wasser ausgewaschen und das Filtrat zunächst durch Einleiten von Kohlensäureanhydrid und schließlich durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure von Baryum befreit. Beim Verdunsten der baryumfreien Flüssigkeit verblieb nur ein ganz geringfügiger Rückstand, welcher organische Substanzen überhaupt nicht enthielt. Sarkosin und Methylhydantoin oder eine zu letzterem in Beziehung stehende Verbindung konnten somit bei obiger Spaltung des Oxims nicht gebildet sein. Dagegen enthielt der Baryumniederschlag (N) neben Baryumkarbonat große Mengen von Baryumoxalat. Das Oxim hatte somit beim Kochen mit Baryumhydroxydlösung einen vollständigen, weitgehenden Zerfall erlitten, indem als Zersetzungsprodukte nur Ammoniak, Methylamin, Kohlensäureanhydrid und Oxalsäure auftraten.

Verhalten des Oxims gegen Kaliumpermanganat.

Bei der Oxydation des Kreatinins mit Kaliumpermanganat werden nach Neubauer[1]) Methylguanidin und Oxalsäure gebildet. Das durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Kreatinin gebildete Oxim zeigt unter den gleichen Versuchsbedingungen insofern ein wesentlich anderes Verhalten, als dasselbe Methylguanidin überhaupt nicht liefert. Dagegen wurde eine Verbindung gebildet, die sich in der Zusammensetzung kaum von der des Oxims unterscheidet, jedoch in den Eigenschaften davon sehr differiert.

Die betreffenden Oxydationsversuche gelangten genau nach den bezüglichen Angaben Neubauer's zur Ausführung:

5 g des Oxims wurden in 167 g Wasser suspendiert und wurde hierauf das Gemisch, nach Zusatz von 2,2 ccm Kalilauge von 50%, auf 60° erwärmt. Die hierdurch erzielte Lösung wurde alsdann mit Kaliumpermanganatlösung (1 : 20) in kleinen Portionen ver-

[1]) Annal. d. Chem. 119, 46.

setzt, bis bei 50—60° die violette Färbung bestehen blieb. Hierzu waren etwa 3,4 g Kaliumpermanganat erforderlich. Nachdem durch Zusatz einiger Tropfen Alkohol die schwache Violettfärbung beseitigt war, wurde die Flüssigkeit von dem Manganniederschlage abgesogen und letzterer mit heißem Wasser ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden hierauf mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert und auf dem Wasserbade auf ein kleines Volum eingedampft. Beim Erkalten erfolgte eine krystallinische Ausscheidung, die gesammelt und aus heißem Wasser umkrystallisiert wurde.

Das auf diese Weise erhaltene Oxydationsprodukt bildete kleine, feine Nadeln, welche bei 270° noch nicht schmolzen. Auf dem Platinblech erhitzt, verpuffte diese Verbindung nicht. In kaltem Wasser ist dieselbe schwer löslich, jedoch leichter löslich als das Oxim. Von heißem Wasser wird sie leicht gelöst. Diese Lösungen zeigen saure Reaktion.

Mit Gold- oder Platinchlorid liefert das Oxydationsprodukt keine Doppelsalze. Silbernitrat ruft in der wässerigen Lösung nur eine schwache Trübung hervor; auf vorsichtigen Zusatz von Ammoniak tritt jedoch eine weiße gelatinöse Fällung ein.

Die Analyse dieses Oxydationsproduktes ergab folgende Daten:

1. 0,1407 g Substanz lieferten 0,1707 g CO_2 und 0,0533 g H_2O.
2. 0,1592 g ,, ,, 0,1950 g CO_2 ,, 0,0534 g H_2O.
3. 0,1591 g ,, ,, 0,1926 g CO_2 ,, 0,0574 g H_2O.
4. 0,1390 g ,, ,, 35,2 ccm N, b=731 mm, t=17°.
5. 0,1128 g ,, ,, 29,6 ccm N, b=716 mm, t=17°.

	Gefunden:					Berechnet für	
	1.	2.	3.	4.	5.	$C_4H_5N_3O_3$:	$(C_4H_4N_3O_3)_2$:
C	33,09	33,41	33,02	—	—	33,56	33,80
H	4,23	3,76	4,03	—	—	3,49	2,82
N	—	—	—	28,67	29,10	29,37	29,57

Die ermittelten Werte stimmen im wesentlichen mit denen überein, welche für das Oxim selbst gefunden wurden. Von einer Identität beider Verbindungen kann jedoch keine Rede sein, ja es ist unwahrscheinlich, daß es sich bei diesem Oxydationsprodukt überhaupt um ein Oxim handelt. Starke Salzsäure wirkte auf dasselbe nicht ein. Beim Eindampfen dieser Verbindung mit Salzsäure wurde dieselbe unverändert zurückgewonnen; eine Abspaltung von Hydroxylamin war dabei nicht zu konstatieren. Auch Phenylhydrazin wirkte in essigsaurer Lösung nicht darauf ein. Ferner

liefert dieses Oxydationsprodukt die Liebermann'sche Nitrosoreaktion ebensowenig wie das als Ausgangsmaterial benutzte Oxim.

Bei einem zweiten Oxydationsversuche, welcher unter den gleichen Bedingungen mit dem Oxim ausgeführt wurde, schieden sich neben den kleinen feinen Nadeln obiger Verbindung noch warzenförmige Krystallaggregate aus, welche durch Auslesen isoliert werden konnten. Das Verhalten dieser Ausscheidung war im wesentlichen das gleiche wie das der bereits beschriebenen Verbindung, nur war bei 100° ein starker Gewichtsverlust zu konstatieren. Daß in den warzenförmigen Krystallen nur das obige Oxydationsprodukt im krystallwasserhaltigen Zustande vorlag, ging daraus hervor, daß dasselbe bei schneller Auskrystallisation wasserfrei in kleinen Nadeln zur Ausscheidung gelangte, während umgekehrt das wasserfreie Produkt sich bei langsamer Krystallisation in das wasserhaltige verwandelte.

Die Analyse dieser wasserhaltigen Verbindung ergab folgende Werte:

0,207 g Substanz verloren bei 100° 0,0288 g an Gewicht = 11,01%.

0,2387 g Substanz verloren bei 100° 0,0261 g an Gewicht = 10,93%.

Berechnet für $(C_4H_4N_3O_3)_2 + 2\,H_2O$:

H_2O 11,25.

1. 0,1097 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten 0,1342 g CO_2 und 0,0382 g H_2O.

2. 0,1102 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten 27,4 ccm N, b = 749 mm, t = 15°.

Gefunden:

C	33,35
H	3,89
N	29,04

Silbersalz.

Wie bereits erwähnt, liefert das Oxydationsprodukt des Oxims unter geeigneten Bedingungen ein Silbersalz. Zur Darstellung desselben wurde die heiße wässerige Lösung des Oxydationsproduktes mit Silbernitratlösung versetzt und hierauf die nur wenig getrübte Flüssigkeit mit Ammoniak vorsichtig neutralisiert. Der hierdurch gebildete weiße gelatinöse Niederschlag wurde gesammelt, sorgfältig ausgewaschen, zwischen Tonplatten gepreßt und im Exsikkator bei Lichtabschluß getrocknet. Auf diese Weise wurde eine weiße, amorphe, hornartige Masse erhalten, die in Ammoniak und in

Salpetersäure löslich war. Die Analyse dieser wenig charakterisierten Verbindung ergab bei verschiedenen Proben folgende Werte:

1. 0,1672 g Substanz lieferten 0,0860 g CO_2 und 0,030 g H_2O.
2. 0,1672 g „ „ 0,0762 g CO_2 „ 0,030 g H_2O.
3. 0,1680 g „ „ 17 ccm N, b=747 mm, t=23°.
4. 0,2020 g „ „ 0,1462 g AgCl.

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.
C	14,03	12,43	—	—
H	2,00	2,00	—	—
N	—	—	11,47	—
Ag	—	—	—	54,48

In welcher Beziehung dieses Silbersalz zu dem Oxydationsprodukt steht, mag dahingestellt bleiben bis die chemische Natur desselben durch weitere Versuche noch mehr aufgeklärt worden ist.

Die Flüssigkeit, aus welcher durch weiteres langsames Verdunsten nichts von dem Oxydationsprodukte mehr erhalten werden konnte, wurde schließlich zur Trockne verdampft und der verbleibende Rückstand wiederholt mit Alkohol ausgezogen. Das hierbei ungelöst Gebliebene bestand im wesentlichen aus Kaliumsulfat und Kaliumoxalat.

Die alkoholischen Auszüge wurden hierauf zur Trockne verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst und diese Lösung mit Platinchloridlösung versetzt. Der hierdurch erzeugte Niederschlag erwies sich nach dem Umkrystallisieren durch die typische Form von nicht schmelzbaren Oktaedern als Platinsalmiak. Von zwei weiteren Krystallisationen, welche beim langsamen Verdunsten der Mutterlauge erzielt wurden und nicht mehr das Aussehen des Platinsalmiaks zeigten, ergab die Analyse folgende Werte:

0,1023 g Substanz lieferten 0,0443 g Pt.

Gefunden: 43,31 Pt.

0,2146 g Substanz lieferten 0,0905 g Pt.

	Gefunden:	Berechnet für $(NH_2[CH_3]HCl)_2PtCl_4$:
Pt	42,17	41,32

Es lag also in den analysierten Platindoppelsalzen Methylaminplatinchlorid vor, das noch etwas mit Platinsalmiak vermischt war.

Aus der letzten Mutterlauge schieden sich noch Krystalle aus, die in der Form und in dem Schmelzpunkte 226°, mit reinem Methylaminplatinchlorid übereinstimmten. Krystalle, welche auf Methylguanidinplatinchlorid hingewiesen hätten, konnten nicht beobachtet werden.

Bei der Oxydation des durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Kreatinin gebildeten Oxims war somit ein einfaches Guanidinderivat nicht entstanden, vielmehr als Hauptprodukt eine Verbindung, die sich in der Elementarzusammensetzung nur wenig von dem Ausgangsmaterial unterschied. Das hierbei beobachtete Auftreten von Ammoniak und Methylamin dürfte auf einen vollständigen Zerfall eines kleinen Teiles des zur Oxydation benutzten Oxims zurückzuführen sein.

III. Ueber das Kreatininoxim.

Versuche von Dr. W. Hennig, Apotheker[1])

Im vorstehenden wurde bereits mitgeteilt, daß es W. Kramm[2]) durch Einwirkung von Nitroprussidnatrium und Natronlauge auf Harn und auf Kreatininlösung, nach Neutralisation der anfänglich intensiv rot und schließlich gelb gefärbten Reaktionsprodukte mit Essigsäure, gelang, eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_4H_6N_4O_2$ zu isolieren, welche als Nitrosokreatinin angesprochen wurde. Eine Identifizierung dieser, in der empirischen Formel mit einem Nitrosokreatinin übereinstimmenden Verbindung als ein direktes Nitrosoderivat des Kreatinins, bezw. die Aufstellung einer Konstitutionsformel für dieselbe ist jedoch bisher nicht erfolgt. Es schien daher zur Ergänzung der von E. Schmidt und von E. Thumann ausgeführten Versuche[3]) von Interesse zu sein, diese von W. Kramm isolierte Verbindung von neuem darzustellen und ihre Konstitution eingehender zu studieren.

Zur Darstellung des Kramm'schen Nitrosokreatinins hat sich nach einigen Vorversuchen folgendes Verfahren als zweckmäßig erwiesen: Je 2 g Kreatinin wurden in 100 ccm Wasser gelöst, diese Lösung wurde hierauf mit 3 g Nitroprussidnatrium, welches zuvor in wenig Wasser gelöst worden war, versetzt und alsdann mit 20—25 ccm Natronlauge von 10% vermischt. Nachdem diese, tiefrot gefärbte, durch Einstellen in Eiswasser abgekühlte Flüssigkeit eine gelbe Färbung angenommen hatte, wurde dieselbe mit Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt und nach kräftigem Umrühren bis zur vollständigen Klärung beiseite gestellt. Der ausgeschiedene krystallinische Niederschlag wurde hierauf auf einem Saugfilter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen

---

[1]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1912.

[2]) Centralbl. f. med. Wissensch. 35, 785.

[3]) Siehe vorstehende Arbeiten.

und schließlich aus siedendem Wasser umkrystallisiert. 10 g Kreatinin lieferten unter diesen Bedingungen etwa 8¾ g der Kramm'schen Verbindung, die bei der weiteren Untersuchung sich jedoch nicht als ein Nitrosoderivat, sondern als ein Oxim des Kreatinins erwies.

Das auf obige Weise gewonnene Reaktionsprodukt bildete ein weißes, krystallinisches, aus feinen Nädelchen bestehendes, lockeres Pulver, welches sich sehr wenig in kaltem Wasser, schwer auch in siedendem Wasser löste. In Alkohol und in Aether ist das Kreatininoxim noch schwerer löslich als in Wasser, dagegen löst es sich leicht in verdünnter Natronlauge und in verdünnten Mineralsäuren. Bei 250° färbt sich das Kreatininoxim schwach bräunlich, ohne jedoch zu schmelzen. Bei 100° erleidet es keinen Gewichtsverlust. Bei der Behandlung mit Phenol und Schwefelsäure liefert das Produkt keine Nitrosoreaktion.

Die Analyse lieferte folgende Daten:

1. 0,2216 g ergaben 0,2762 g CO_2 und 0,0926 g H_2O.
2. 0,2330 g „ 0,2900 g CO_2 „ 0,0962 g H_2O.
3. 0,2244 g ergaben 77,6 ccm Stickstoff bei 745 mm Druck und 20° Temperatur.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_4H_6N_4O_2$:
C	33,99	33,94	—	33,80
H	4,67	4,61	—	4,23
N	—	—	39,49	39,44

W. Kramm ermittelte für das vermeintliche Nitrosokreatinin folgende Werte:

C	34,20	34,89	34,30	—	—	—
H	4,31	4,68	4,29	—	—	—
N	—	—	—	40,37	39,48	40,01

Um zu konstatieren, ob in der Mutterlauge des Rohkreatininoxims noch eine andere, vielleicht damit isomere Verbindung enthalten war, wurde dieselbe nach Zusatz von Ammoniak auf ein Viertel ihres Volums eingedampft und alsdann einige Zeit beiseite gestellt. Hierdurch wurde von neuem eine krystallinische Ausscheidung in kleinerer Menge erzielt. Das gleiche war der Fall, als die Mutterlauge letzterer Ausscheidung mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht, zur Trockne verdampft, der hierbei verbleibende, grünlich gefärbte Rückstand in wenig Wasser wieder gelöst und diese Lösung mit Essigsäure schwach angesäuert wurde. Diese weiteren Ausscheidungen wurden vereinigt und nach dem Auswaschen aus siedendem Wasser umkrystallisiert. Es resultierte

hierbei ein weißes, krystallinisches, aus feinen Nädelchen bestehendes Pulver, welches in seinen Eigenschaften vollständig mit der aus der ersten Ausscheidung erhaltenen Verbindung übereinstimmte. Auch dieses Produkt lieferte mit Phenol und Schwefelsäure keine Nitrosoreaktion.

1. 0,2176 g dieser Verbindung lieferten 0,2710 g CO_2 und 0,0903 g H_2O.

2. 0,1250 g dieser Verbindung lieferten 43 ccm Stickstoff bei 738 mm Druck und 17° Temperatur.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_4H_6N_4O_2$:
C	33,97	—	33,80
H	4,64	—	4,23
N	—	39,32	39,44

Kreatininoximsilber.

W. Kramm hat bereits von dem vermeintlichen Nitrosokreatinin eine Silberverbindung dargestellt, ohne jedoch über deren Zusammensetzung genauere Angaben zu machen. Zur Gewinnung dieses Silbersalzes wurde 1 g des Kreatininoxims in Wasser, welches mit wenig Salpetersäure versetzt war, gelöst, diese Lösung alsdann mit Silbernitratlösung in äquivalenter Menge vermischt und hierauf Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion zugefügt. Der hierdurch gebildete weiße, voluminöse Niederschlag wurde alsdann auf einem Saugfilter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen und, unter Abschluß des Lichtes, bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. Im Wassertrockenschranke verlor die lufttrockene Verbindung nicht an Gewicht, wogegen bei 125° eine Abgabe von Wasser erfolgte.

0,2142 g der im Wassertrockenschranke getrockneten Verbindung lieferten 0,119 g AgCl.

	Gefunden:	Berechnet für $2\,C_4H_5AgN_4O_2 + H_2O$:
Ag	41,82	41,83

0,1460 g verloren bei 125° 0,0052 g an Gewicht. Die Trockensubstanz lieferte 0,08096 g AgCl.

	Gefunden:		Berechnet für $2\,C_4H_5AgN_4O_2 + H_2O$:
H_2O	3,56		3,48
Ag	43,28	(wasserfrei)	43,34

Hydrochlorid des Kreatininoxims.

Das Kreatininoxim besitzt, wie aus der leichten Löslichkeit desselben in verdünnter Natronlauge und in verdünnten Mineralsäuren hervorgeht, den Charakter einer schwachen Säure und zugleich auch einer schwachen Base. Daß der basische Charakter des

Kreatininoxims nur schwach ist, geht daraus hervor, daß die Salze und Doppelsalze desselben leicht eine hydrolytische Spaltung erleiden. Auch sonst ist die Beständigkeit der Salze des Kreatininoxims, wie aus dem Verhalten seines Hydrochlorids hervorgeht, nur eine geringe.

Zur Darstellung des Kreatininoximhydrochlorids wurden 2 g des Oxims in verdünnter Salzsäure bei mäßiger Wärme gelöst und wurde die erzielte Lösung alsdann im Exsikkator der Krystallisation überlassen. Hierbei schieden sich weiße, meist undurchsichtige Nadeln, bisweilen auch kompaktere, prismatische Krystalle aus. Dieselben erlitten bei 200—205°, unter lebhaftem Aufschäumen, eine Zersetzung.

0,2544 g des lufttrockenen Hydrochlorids verloren im Wassertrockenschrank 0,0234 g an Gewicht. Die Trockensubstanz lieferte 0,1838 g AgCl.

	Gefunden:		Berechnet für $C_4H_6N_4O_2$, HCl + H_2O:
H_2O	9,19		9,18
HCl	20,23	(wasserfrei)	20,42

Aus der Mutterlauge dieses Hydrochlorids schieden sich bei weiterer Verdunstung, namentlich nach weiterem Zusatz von Salzsäure, neben den kleinen Krystallen des Hydrochlorids, noch lange kompakte, durchsichtige Nadeln aus. Beide Krystallformen ließen sich leicht durch Auslesen voneinander trennen. Die kleinen, undurchsichtigen Krystalle zersetzten sich, ebenso wie die früher erhaltenen des Hydrochlorids, unter lebhaftem Aufschäumen, bei 200—205°, wogegen die durchsichtigen, kompakten Prismen, welche sich als chlorfrei erwiesen, bei 150—152° ohne Aufschäumen schmolzen. Durch Umkrystallisieren aus Wasser, worin sich letztere Krystalle leicht mit saurer Reaktion auflösten, erhöhte sich der Schmelzpunkt derselben auf 152—153°. Die Analyse letzterer Verbindung ergab folgende Werte:

1. 0,1968 g Substanz lieferten 0,2666 g CO_2 und 0,0624 g H_2O.
2. 0,1792 g Substanz lieferten 33,8 ccm Stickstoff bei 748 mm Druck und 16° Temperatur.

	Gefunden: 1.	2.	Berechnet für $C_4H_4N_2O_3$:
C	36,94	—	37,50
H	3,54	—	3,12
N	—	21,93	21,87

Nach der Krystallform, dem Schmelzpunkt (vergl. vorstehende Mitteilungen, S. 335) und den ermittelten analytischen

Daten, war die vorliegende Verbindung als Methylparabansäure anzusprechen. Diese Annahme fand dadurch eine Bestätigung, daß diese Verbindung auch die Parabansäurereaktion lieferte, indem sie beim Erwärmen mit Sodalösung Oxalsäure lieferte. Es mußte somit ein Teil des Kreatininoxims unter obigen Bedingungen bereits eine ähnliche Zersetzung erlitten haben, wie dies beim Kochen desselben mit Salzsäure (siehe unten) der Fall ist.

Golddoppelsalze des Kreatininoxims.

Zur Darstellung eines Kreatininoximaurats wurde eine möglichst konzentrierte Lösung des Oxims in erwärmter verdünnter Salzsäure mit sehr konzentrierter Goldchloridlösung versetzt und das Gemisch alsdann im Exsikkator der Krystallisation überlassen. Die alsbald ausgeschiedenen Krystalle wurden hierauf scharf abgesogen, dann zwischen Tonplatten gepreßt und bei Lichtabschluß getrocknet. Eine weitere Reinigung dieser Krystalle durch Umkrystallisieren war nicht ausführbar, da hierbei eine Abscheidung von Gold erfolgte.

Obschon bei der Darstellung dieser Golddoppelsalze möglichst gleichartige Bedingungen innegehalten wurden, waren doch die Eigenschaften derselben bei den verschiedenen Darstellungen nicht die gleichen. Bei der ersten Darstellung resultierten dünne, gelbe Blättchen, welche bei 194—196° schmolzen, bei der zweiten Darstellung Blättchen derselben Form vom Schmelzpunkt 194° und bei der dritten Darstellung gelbe, bei 187° schmelzende Nadeln. Die Analyse dieser in Wasser sehr leicht löslichen Aurate, welche beim Trocknen im Wassertrockenschranke sämtlich nicht an Gewicht verloren, ergab folgende Werte:

1. Blättchen vom Schmelzpunkt 194—196°. 0,221 g enthielten 0,067 g Au = 30,32%.

2. Blättchen vom Schmelzpunkt 194°. 0,3752 g enthielten 0,1245 g Au = 33,18% und lieferten 0,4228 g AgCl = 27,86% Cl.

3. Nadeln vom Schmelzpunkt 187°. 0,2225 g enthielten 0,09192 g Au = 41,31% und lieferten 0,2666 g AgCl = 29,62% Cl.

Gefunden:

	1.	2.	3.
Au	30,32	33,18	41,31
Cl	—	27,86	29,62

Für ein Aurat der Formel $C_4H_6N_4O_2$, HCl + $AuCl_3$ berechnet sich Au: 40,91% und Cl: 29,42%; für ein Aurat der Formel 2 ($C_4H_6N_4O_2$, HCl) $AuCl_3$ dagegen Au: 29,85% und Cl: 26,84%.

In dem Aurat 3 dürfte ein Golddoppelsalz von normaler, in dem Aurat 1 dagegen von anormaler Zusammensetzung vorgelegen haben, während es bei dem Aurat 2 sich wohl um ein Gemisch dieser beiden Golddoppelsalze handeln dürfte.

Beim Auflösen des Aurats 3 in einer größeren Menge Wasser erfolgte eine vollständige hydrolytische Spaltung in Goldchloridchlorwasserstoff und Kreatininoxim. Letzteres kennzeichnete sich durch seine Schwerlöslichkeit in Wasser, seine Unschmelzbarkeit bei 250° und durch seine Ueberführbarkeit in Methylparabansäure durch Einwirkung von Salzsäure.

Platindoppelsalz des Kreatininoxims.

Das Platindoppelsalz des Kreatininoxims, welches in entsprechender Weise wie das Golddoppelsalz gewonnen werden kann, bildet leicht lösliche, gut ausgebildete, tafelförmige Krystalle. Bei 100° verliert dieses Doppelsalz nicht an Gewicht, auch bei 250° erleidet dasselbe noch keine äußere Veränderung.

0,3542 g enthielten 0,0998 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_4H_6N_4O_2, HCl)_2PtCl_4$:
Pt 28,18	28,08

Verhalten des Kreatininoxims gegen Salzsäure.

Die Bildung der Methylparabansäure, welche bei der Darstellung des Kreatininoximhydrochlorids beobachtet wurde, ließ vermuten, daß in dieser Verbindung tatsächlich ein Oxim und keine Nitrosoverbindung vorlag. Die Entstehung der Methylparabansäure konnte nur dadurch eine Erklärung finden, daß unter diesen Bedingungen die Oximgruppe: =N.OH, als Hydroxylamin abgespalten und durch ein Sauerstoffatom ersetzt worden war. Gleichzeitig mußte auch ein Austausch der NH-Gruppe des Kreatininrestes gegen Sauerstoff stattgefunden haben. Zur weiteren Prüfung dieser Vorgänge wurden 1,5 g Kreatininoxim mit 10 g Salzsäure von 25% drei Stunden lang am Rückflußkühler gekocht, alsdann wurde das Reaktionsprodukt zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert. Hierbei resultierten große, farblose, säulenförmige Krystalle von stark saurer Reaktion, welche lufttrocken bei 128—130° schmolzen. Dieselben waren frei von Chlor. Chlorcalcium verursachte in der wässerigen Lösung eine starke, in Essigsäure unlösliche Fällung. Die Analyse dieser Verbindung ergab folgende Daten:

0,1842 g lufttrockener Substanz verloren bei 100° 0,0294 g = 15,96% an Gewicht.

1. 0,1422 g wasserfreier Substanz lieferten 0,1268 g CO_2 und 0,052 g H_2O.

2. 0,1760 g wasserfreier Substanz lieferten 0,1563 g CO_2 und 0,0578 g H_2O.

3. 0,1188 g wasserfreier Substanz lieferten 7,2 ccm Stickstoff bei 757 mm Druck und 16° Temperatur.

4. 0,2060 g wasserfreier Substanz lieferten 12,4 ccm Stickstoff bei 743 mm Druck und 15° Temperatur.

	Gefunden:				Berechnet für CO.OH / CO.OH + CO.OH / CO.ONH$_4$:
	1.	2.	3.	4.	
C	24,32	24,22	—	—	24,36
H	4,09	3,67	—	—	3,55
N	—	—	7,13	6,97	7,10

Aus vorstehenden Daten geht hervor, daß es sich bei der vorliegenden Verbindung um Ammoniumtetraoxalat handelt, ein Salz, welches im lufttrockenen Zustande 2 Mol. Krystallwasser = 15,45% H_2O enthält; gefunden wurden 15,96%.

Das zum Vergleich mit obiger Verbindung aus Oxalsäure dargestellte Ammoniumtetraoxalat stimmte in dem Aeußeren, dem Schmelzpunkte: 128°, und in dem Wassergehalte: 15,77%, damit überein.

Die Mutterlauge der Ammoniumtetraoxalatkrystalle lieferte bei langsamer Verdunstung zunächst nur noch Krystalle derselben Verbindung, um schließlich zu einer klein-krystallinischen Masse einzutrocknen. Dieselbe enthielt Hydroxylamin, da eine geringe Menge davon in Fehling'scher Kupferlösung bei gewöhnlicher Temperatur eine starke Ausscheidung von gelbrotem Kupferoxydul hervorrief.

Der Rest jener klein-krystallinischen Masse wurde zur Identifizierung der sonst noch darin enthaltenen stickstoffhaltigen Verbindungen in wenig Wasser gelöst und diese Lösung dann mit Platinchlorid versetzt. Hierdurch entstand sofort ein starker krystallinischer Niederschlag, welcher beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser die typischen Formen des Platinsalmiaks lieferte. Die Mutterlaugen hiervon, sowie der direkten Fällung mit Platinchlorid lieferten bei langsamer Verdunstung, neben oktaedrischen Krystallen von Platinsalmiak, blätterige, bei 226° schmelzende Krystalle von Methylaminplatinchlorid.

0,2574 g letzterer Krystalle enthielten 0,1076 g Pt.

	Gefunden:	Berechnet für $(NH_2.CH_3, HCl)_2PtCl_4$:
Pt	41,80	41,31

Das Kreatininoxim war somit beim Kochen mit Salzsäure zerfallen in Ammoniumtetraoxalat, Hydroxylamin, Ammoniak und Methylamin.

Da bei der Darstellung des Kreatininoximhydrochlorids das Auftreten von Methylparabansäure, Hydroxylamin und Ammoniak beobachtet war, beim Kochen des Kreatininoxims mit Salzsäure die Bildung von Methylparabansäure dagegen nicht konstatiert werden konnte, so lag die Vermutung nahe, daß dieselbe unter letzteren Bedingungen nur eine weitere Umwandlung unter Bildung von Ammoniumtetraoxalat und Methylamin erfahren hatte. Der Versuch hat diese Annahme bestätigt. Als Methylparabansäure mit der zehnfachen Menge Salzsäure von 25% drei Stunden lang am Rückflußkühler gekocht, das Reaktionsprodukt verdunstet und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert wurde, resultierten ebenfalls die säulenförmigen, bei 128° schmelzenden Krystalle von Ammoniumtetraoxalat. Die Identifizierung dieser Krystalle erfolgte durch den Nachweis der Oxalsäure und des Ammoniaks, sowie durch Titration mit $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge.

0,2538 g lufttrockener Substanz verbrauchten zur Neutralisation 32,6 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge, entsprechend 0,2529 g Ammoniumtetraoxalat.

Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Kreatininoxim.

Zur Kennzeichnung des vorliegenden Oxims als Ketoxim wurde dasselbe der Einwirkung von Essigsäureanhydrid ausgesetzt. 1 g Oxim wurde zu diesem Zwecke mit 20 g Essigsäureanhydrid so lange am Steigrohr bis zum schwachen Sieden erhitzt, bis dasselbe vollständig in Lösung gegangen war und die Lösung anfing sich gelb zu färben. Letzteres erfolgte nach Verlauf von etwa 20 Minuten. Beim Erkalten dieser Lösung schied sich das Reaktionsprodukt in Gestalt von feinen Nadeln aus, welche abgesogen, zwischen Tonplatten gepreßt und aus absolutem Alkohol umkrystallisiert wurden. Die auf diese Weise gewonnenen farblosen Nadeln schmolzen bei 210°. Die Analyse derselben ergab folgende Werte:

1. 0,1888 g lieferten 0,2916 g CO_2 und 0,0816 g H_2O.
2. 0,2121 g lieferten 43,8 ccm Stickstoff bei 761 mm Druck und 15° Temperatur.
3. 0,2022 g lieferten 42,2 ccm Stickstoff bei 756 mm Druck und 16° Temperatur.
4. 0,1328 g lieferten 27,6 ccm Stickstoff bei 761 mm Druck und 14° Temperatur.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	$C_4H_4(CH_3-CO)_2N_4O_2$:
C	42,13	—	—	—	42,47
H	4,83	—	—	—	4,42
N	—	24,51	24,52	24,75	24,77

Obschon aus vorstehenden Daten bereits hervorgeht, daß bei der Acetylierung zwei Acetylgruppen in das Molekül des Kreatininoxims eingetreten sind, wurde doch noch die Zahl der Acetylgruppen direkt ermittelt. Zu diesem Zwecke wurde das Acetylprodukt mit einem geringen Ueberschuß von Normal-Kalilauge eine Stunde lang am Rückflußkühler im schwachen Sieden erhalten, die gelb gefärbte Lösung alsdann mit Phosphorsäure in geringem Ueberschuß versetzt und das Gemisch schließlich der Destillation mit Wasserdämpfen unterworfen. Hierbei wurden zunächst 200 ccm und alsdann noch zweimal 50 ccm überdestilliert.

0,1942 g Substanz lieferten hierbei 0,0978 g Essigsäure.

	Gefunden:	Berechnet für $C_4H_4(C_2H_3O)_2N_4O_2$:
$CH_3-CO.OH$	50,36	49,56

Auch das aus den Mutterlaugen der Einwirkung des Nitroprussidnatriums auf Kreatinin erhaltene Produkt wurde zur Identifizierung mit dem Hauptreaktionsprodukt der Acetylierung unterworfen. Auch hierbei resultierten farblose nadelförmige Krystalle, die bei 210° schmolzen. Die Analyse derselben lieferte folgende Daten:

1. 0,194 g ergaben 39,2 ccm Stickstoff bei 748 mm Druck und 14° Temperatur.

2. 0,179 g ergaben 38 ccm Stickstoff bei 748 mm Druck und 16° Temperatur.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_4H_4(C_2H_3O)_2N_4O_2$
N	23,65	24,68	24,77

0,2856 g lieferten 0,1434 g Essigsäure = 50,21%; berechnet 49,56%.

Da dem Kreatininoxim nach seinem Gesamtverhalten die Formel:

```
   CH3
N<————————C:N.OH
|         |
C:NH      |
|         |
NH————————CO,
```

zukommt und bei der Acetylierung ohne Zweifel das Wasserstoffatom der Oximgruppe durch Acetyl ersetzt wird, so ist es auffallend, daß von den Wasserstoffatomen der beiden Imidgruppen nur eines

hierbei zum Ersatz durch Acetyl gelangt. Welches von diesen beiden Wasserstoffatomen bei der Bildung des vorliegenden Diacetylkreatininoxims zur Substitution gelangte, konnte direkt nicht entschieden werden, jedoch ist es nach Analogie des Diacetyl-Methylhydantoinoxims (siehe vorstehende Abhandlungen) nicht unwahrscheinlich, daß es sich hierbei um das Wasserstoffatom der an die beiden Kohlenstoffatome einfach gebundenen Imidgruppe handelt.

Reduktion des Kreatininoxims.

3 g Kreatininoxim wurden mit 15 g konzentrierter Salzsäure und 25 g Zinnfolie auf dem Wasserbade bis zum Aufhören der Wasserstoffentwickelung erwärmt, alsdann wurde die stark mit Wasser verdünnte Flüssigkeit durch Schwefelwasserstoff von Zinn befreit und schließlich auf ein kleines Volum eingedampft.

Oxalsäure konnte in diesem Reaktionsprodukte nicht nachgewiesen werden. Auch der Nachweis von Hydroxylamin war zweifelhaft, da durch Zusatz von Natronlauge eine braune Färbung und durch weiteren Zusatz von Fehling'scher Kupferlösung eine braunschwarze Fällung eintrat. Da auch die Versuche, das Reduktionsprodukt zur Krystallisation zu bringen, nicht von dem gewünschten Erfolg begleitet waren, so wurde dasselbe mit Goldchloridlösung versetzt und alsdann der langsamen Verdunstung überlassen. Hierbei schieden sich allmählich leicht lösliche Aurate aus, welche sich in der Krystallform und in der Zusammensetzung wesentlich voneinander unterschieden. Zunächst resultierten tafelförmige, bei 250° noch nicht schmelzende Krystalle (1), welche sich als Ammoniumgoldchlorid erwiesen.

1. 0,3136 g enthielten 0,1724 g Au = 54,97%; berechnet für $NH_4Cl, AuCl_3$ 55,24% Au.

Bei der Ueberführung dieses Aurats in das Platinat wurden die typischen Krystalle des Platinsalmiaks gewonnen.

Die weiteren Krystallisationen von Golddoppelsalzen (2—5) stimmten in dem Aeußeren, dem Schmelzpunkt und dem Goldgehalt überein. Nach dem Umkrystallisieren bildeten dieselben kurze Nadeln, die je nach der Schnelligkeit des Erhitzens bei 200 bis 202° bezw. bei 202—204° schmolzen.

2. 0,3836 g enthielten 0,1862 g Au.
3. 0,2862 g „ 0,1375 g Au.
4. 0,3790 g „ 0,1817 g Au.
5. 0,2978 g „ 0,1423 g Au.

	Gefunden:				Berechnet für
	2.	3.	4.	5.	$C_2H_7N_3$, HCl + $AuCl_3$:
Au	48,54	48,04	47,94	47,78	47,77

Diese, die überwiegende Menge der erhaltenen Krystallisationen bildenden Aurate bestanden somit aus Methylguanidin-Goldchlorid, dessen Schmelzpunkt nach M. Schenck[1]) bei 198—200° liegt.

Zur Bestätigung wurde ein Teil der vereinigten Filtrate (die Goldbestimmungen waren unter Anwendung von Schwefelwasserstoff ausgeführt) in das Pikrat, ein anderer Teil in das Platinat verwandelt. Das Pikrat bildete Krystalle von hellgelber und dunkelgelber Farbe, die bei 198—200° schmolzen.

E. Fischer[2]) fand den Schmelzpunkt des Methylguanidinpikrats bei 200°.

Das Platinat schied sich in tafelförmigen, bei 180° schmelzenden Krystallen aus.

0,3512 g enthielten 0,124 g Pt.

	Gefunden:	Berechnet für $(C_2H_7N_3, HCl)_2PtCl_4$:
Pt	35,33	35,04

Da aus den Mutterlaugen der Methylguanidingoldchlorid-Krystallisationen nur noch eine kleine Menge von Ammoniumgoldchlorid zur Ausscheidung gelangte, so wurde das Gold daraus durch Schwefelwasserstoff entfernt und die genügend konzentrierte Flüssigkeit mit Platinchloridlösung versetzt. Hierdurch schied sich ein krystallinischer Niederschlag in beträchtlicher Menge aus, welcher beim Umkrystallisieren aus siedendem Wasser die typischen Oktaeder des Platinsalmiaks lieferte. Aus den letzten Mutterlaugen schieden sich auch noch einige blätterige, bei 225° schmelzende Krystalle aus, die nach der Form und dem Schmelzpunkte zu urteilen, wohl aus Methylaminplatinchlorid bestanden.

Außer Ammoniak war somit bei diesem Reduktionsversuche nur Methylguanidin als wesentliches Produkt gebildet worden, wohl ein Beweis, daß in dem Kreatininoxim der Methylguanidinrest des Kreatinins noch als solcher enthalten ist.

Nachdem konstatiert war, daß das Kreatinin sowohl durch Natriumnitrit in salpetersaurer Lösung, als auch durch Nitroprussidnatrium in alkalischer Lösung nur in Oxime und nicht in Nitrosoderivate übergeführt wird, wurde zunächst versucht, durch Wechselwirkung von Nitrososarkosin und Cyanamid zu einem Nitrosokreatinin zu gelangen. Es zeigte sich jedoch hierbei, daß unter den Versuchsbedingungen, unter welchen sich Sarkosin und

[1]) Dieses Archiv 1909, 489.
[2]) Ber. d. chem. Ges. 30, 2414.

Cyanamid zu Kreatinin addieren, eine Vereinigung von Nitrososarkosin und Cyanamid zu Nitrosokreatinin nicht stattfindet. Aus der konzentrierten, schwach ammoniakalischen Lösung, welche letztere Verbindungen in äquivalenter Menge enthielt, konnten nach Verlauf von 8—14 Tagen nur Dicyandiamid und unverändertes Nitrososarkosin isoliert werden.

Auch die Einwirkung von gasförmigem Salpetrigsäureanhydrid, wie dasselbe durch Erhitzen von Arsenigsäureanhydrid und Salpetersäure erhalten wird, auf wässerige Kreatininlösung hat bisher nicht zu einem Nitrosokreatinin geführt.

Je 1 g Kreatinin wurde zu diesem Zwecke mit 1 g Wasser übergossen und in dieses, durch Eiswasser abgekühlte Gemisch, so lange Salpetrigsäureanhydrid eingeleitet, bis alles Kreatinin in Lösung gegangen war und die Lösung von gelöstem Salpetrigsäureanhydrid eine blaue Farbe angenommen hatte. Die aus 10 g Kreatinin auf diese Weise erhaltenen Lösungen wurden alsdann vereinigt und, da durch Alkalisierung mit Ammoniak keine Ausscheidung erfolgte, der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei resultierten jedoch nur große, durchsichtige, tafelförmige Krystalle von Kreatininnitrat, welche bei 176—178° schmolzen. Die Analyse derselben ergab, bei Ersatz der Kupferspirale durch Bleisuperoxyd, folgende Werte:

1. 0,1672 g lieferten 0,1638 g CO_2 und 0,0676 g H_2O.

2. 0,1344 g lieferten 37 ccm Stickstoff bei 754 mm Druck und 22° Temperatur.

	Gefunden: 1.	2.	Berechnet für $C_4H_7N_3O, HNO_3$:
C	26,72	—	27,27
H	4,52	—	4,54
N	—	31,60	31,82

0,307 g erforderten zur Neutralisation 17,45 ccm $^1/_{10}$ Normal-Kalilauge = 0,11 g HNO_3 = 35,83%; berechnet für $C_4H_7N_3O, HNO_3$ 35,79% HNO_3.

Auch die aus diesem Nitrat dargestellten Gold- und Platindoppelsalze stimmten in den Eigenschaften und der Zusammensetzung mit denen des Kreatinins überein.

Da jedoch Dessaignes und Märcker (l. c.) durch Einwirkung von Salpetrigsäureanhydrid auf Kreatininlösung unter nicht näher präzisierten Bedingungen eine schwer lösliche Verbindung erhalten haben, deren Zusammensetzung auf ein Nitrosokreatinin oder ein damit isomeres Oxim hinweist, so sollen diese Versuche wiederholt werden.

Mitteilung aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Königsberg.

Zur quantitativen Ausmittelung des Arsens.

Von E. Rupp und F. Lehmann.

(Eingegangen den 20. V. 1912.)

Der viel bearbeitete Schicksalsverfolg des Salvarsans im Tierkörper hat das Bedürfnis nach einer möglichst einfachen und raschen Sonderung des Arsens vom Grundmaterial hervortreten lassen. Wir haben uns für die Zwecke eines medizinischen Instituts in dieser Richtung bemüht und möchten über das eingeschlagene Verfahren berichten. Es läßt sich damit in 1—2 Stunden eine Bestimmung durchführen.

Zugrunde gelegt wurde die Methode von Schneider-Fyfe-Beckurts, nach der das Arsen als Arsentrichlorid abdestilliert und mit Jod titriert wird. Die Zerstörung des organischen Materials hierfür muß bekanntlich eine sehr weitgehende sein, da andernfalls jodbindende Substanzen (Furfurol) in das Destillat übergehen. Bei der üblichen Materialvorbehandlung mit Chlorat und Salzsäure, hat man daher die mit Chlorwasserstoff gesättigte und im Salzsäurestrom überdestillierte Lösung trivalenten Arsens mit Permanganatlösung nachzuoxydieren und die Destillation wie zuvor im Chlorwasserstoffstrom zu wiederholen.

Diese Destillationen erfordern nicht allein einen Zeitaufwand von mehreren Stunden, sondern insbesondere auch eine ständige Ueberwachung des Chlorwasserstoff-Entwicklers, da Stockungen im Gasstrom sofort Rücksteigerscheinungen auslösen. Der Behelf mit einem reichlichen Zusatze von rauchender Salzsäure an Stelle des Gasstromes zwingt zu einem Abdestillieren fast bis zur Trockne, wobei Retorte oder Destillierkolben nicht selten zu Bruch gehen.

Wir suchten nun zu erzielen:

1. Ausreichende Destruierung der organischen Substanz durch Permanganat oder Persulfat und Schwefelsäure in einer Operation.

2. Destillation des Arsens als Trichlorid in einem aus der Substanzlösung selbst herausentwickelten Salzsäurestrom.

3. Einfachste Kondensation des übergehenden Arsentrichlorids bei gleichzeitiger Zurückhaltung etwaiger flüchtiger organischer Abbauprodukte.

Zu den orientierenden Versuchsreihen dienten mit Alkaliarsenit bezw. mit Salvarsan in bekannten und wechselnden Mengen versetzte Hackfleischproben.

Permanganat-Behandlung: 20 g Fleisch wurden in einer Reibschale mit 10 g gepulvertem Kaliumpermanganat möglichst gleichmäßig verrieben; hierbei trat sehr bald eine beträchtliche Erwärmung ein. Das Gemisch wurde in einen Rundkolben von ½ Liter Inhalt geschüttet, mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure übergossen und unter häufigem Umschütteln 10 Minuten lang stehen gelassen. Darauf wurden vorsichtig unter Umschwenken in kleinen Portionen 25 ccm konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Es trat sofort eine stürmische Gasentwickelung auf, nach deren Verlauf das Fleisch bis auf wenige Klümpchen und Fett zerstört war. Lästig fielen das Umfüllen des Fleisch-Permanganatgemenges und dessen heftige Reaktion mit der Schwefelsäure. Es wurde daher das Fleisch-Permanganatgemisch in der Schale mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure gründlich durchgearbeitet, während zehn Minuten langen Stehens häufig durchgemischt und darauf mit der konzentrierten Schwefelsäure in kleinen Portionen unter beständigem Umrühren versetzt. Der Zerstörungseffekt war ein besserer wie zuvor. Als nun das Gemisch von Fleisch, Kaliumpermanganat und verdünnter Schwefelsäure ca. 15 Minuten unter häufigem Umrühren auf einem siedenden Wasserbade erhitzt und dann mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt wurde, verlief die Reaktion noch ruhiger und vollständiger. Durch das Erhitzen wird eine sehr feine, gleichmäßige Verteilung von Fleischresten und Kaliumpermanganat erreicht, die auf Zusatz der konzentrierten Schwefelsäure rasch in Lösung gehen.

Man verreibt also in einer Porzellanschale 20 g Fleischmasse zuerst mit 10 g gepulvertem Kaliumpermanganat und darauf mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure möglichst gleichmäßig. Die Mischung wird auf einem siedenden Wasserbad erhitzt und während dieser Zeit häufig durchgearbeitet. Die noch warme, fast pulverige Masse wird mit 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure in kleinen Portionen unter beständigem Umrühren versetzt und bildet nunmehr eine gelb bis bräunlich gefärbte Flüssigkeit, in der keine oder ganz geringe Fleischreste vorhanden sind.

Persulfat-Behandlung: 20 g Fleisch wurden mit 10 g Kaliumpersulfat gemischt. Die Mischung wurde mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure übergossen, 10 Minuten unter häufigem Umrühren stehen gelassen und mit 20 ccm konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Reaktion war bei weitem nicht so energisch, und ein großer Teil des Fleisches blieb unzerstört zurück. Daher wurde das Gemisch auf einer Asbestpappe über ganz kleiner Flamme bis zum Sieden erhitzt. Die Fleischstückchen verschwanden hierbei immer mehr, namentlich wenn sie mit einem dicken Glasstab oder einer Reibkeule zerdrückt wurden, und es blieb eine, wenn nicht zu stark erhitzt war, hellgelb gefärbte Flüssigkeit zurück.

Die beiden Zerstörungsverfahren erwiesen sich im weiteren Verlauf der Untersuchungen als gleichwertig. Da Permanganat überall eher zur Hand sein dürfte und wohl auch sicherer arsenfrei ist, geben wir diesem den Vorzug.

Destillation und Titration: Den zur Verflüchtigung des Arsens benötigten Salzsäurestrom erzeugt man durch Eintragen von reinem Kochsalz in das schwefelsaure Zerstörungsgemisch. Wir kehrten damit auf den schon von Schneider im Prinzip eingeschlagenen Weg zurück, vermeiden aber durch die Permanganat-Voroxydation die Entstehung von Schwefligsäure, welche das nach dem Schneider'schen Originalverfahren gewonnene Destillat zur direkten Titration unbrauchbar macht.

Zunächst ist das Zerstörungsgemisch von superoxydischen Manganresten zu befreien, um eine Chlorbildung aus dem hernach zu entwickelnden Chlorwasserstoff zu verhindern. Hierzu verwandten wir anfänglich Natriumsulfit und vertrieben überschüssiges Schwefeldioxyd durch Erhitzen. Bequemer ist ein Zusatz von ca. 30 ccm offizinellem 3% igem Wasserstoffsuperoxyd, das unter lebhaftem Aufschäumen vergast,

$$MnO_2 + H_2O + H_2SO_4 = O_2 + MnSO_4 + 2\,H_2O,$$

und im Ueberschuß durch die Mischwärme der Schwefelsäure zersetzt wird.

Nunmehr war zu untersuchen, ob und inwieweit mit dem Salzsäurestrom jodbindende organische Trümmerstoffe überdestillieren. Die Zerstörungsgemische wurden in einen Halbliterkolben verbracht, mit 50 g Chlornatrium, sowie 5 g wasserfreiem Ferrosulfat versetzt und durch einen einfach gebohrten Stopfen mit zweimal rechtwinkelig gebogener Ableitungsröhre verschlossen. Der äußere Glasrohrschenkel tauchte in einen Erlenmeyerkolben mit 100 ccm Wasser. Das der Reduktion von Arsensäure zu Arsenig-

säure dienende Ferrosulfat war des etwa möglichen Einflusses wegen auch den arsenfreien Blindversuchen zugesetzt worden.

Beim Erhitzen auf dem Drahtnetz trat sehr bald stürmische Salzsäureentwickelung auf. Sobald diese ruhiger wurde und das Schäumen nachließ (6—7 Minuten), wurde die Destillation unterbrochen, der Vorlagen-Inhalt durch Bikarbonat neutralisiert und mit $^{n}/_{100}$ Jod titriert[1]). Der Verbrauch hieran betrug bei einer längeren Versuchsreihe 0,5—2,5 ccm.

Bei einer auf freier Flamme fraktioniert destillierten Probe erforderte die erste Destillathälfte in bikarbonatalkalischer Lösung 0,3 ccm, der zweite, erheblich höher erhitzte Anteil 1,7 ccm $^{n}/_{100}$ Jod. Daraus ergab sich, daß insbesondere Ueberhitzung zu meiden ist. So wurde nunmehr auf dem Sandbade erhitzt, wodurch der Jodverbrauch auf durchschnittlich 1 ccm $^{n}/_{100}$ Lösung fiel. Schließlich wurde die Destillation im langhalsigen Kjeldahlkolben mit dem bei Stickstoffbestimmungen üblichen Stutzer'schen Aufsatz vorgenommen, und damit erreicht, daß der „innere Jodbedarf" auf 0,4—0,6, also im Mittel 0,5 ccm $^{n}/_{100}$ Lösung zurückging. Dieser Betrag blieb konstant.

Hand in Hand mit diesen Blindproben gingen Versuchsreihen mit Arsenigsäurezusatz bis zu 0,264 g, durch welche der Flüchtigkeitsgrad des Arsens unter den jeweils eingehaltenen Destillationsbedingungen kontrolliert wurde. Dabei ergab sich durchweg, daß in der obwaltenden höchst wasserdampfarmen Atmosphäre naszenten Chlorwasserstoffs das gebildete Arsentrichlorid überraschend leicht quantitativ übergeht.

Erwähnenswert halten wir hier folgenden Versuch: In einem Fraktionierkölbchen mit nahezu bis zum Boden reichenden Gaszuleitungsrohr wurden 30 g Arsentrichlorid (Siedepunkt 134°) auf dem Wasserbad erhitzt. Da keine Siedeerscheinung stattfand,

---

[1]) Zur Kontrolle der Materialien und der Empfindlichkeit des Stärke-Indikators unter obigen Versuchsverhältnissen wurden 40 g Bikarbonat mit 100 ccm Wasser angeschüttelt, mit arsenfreier rauchender Salzsäure annähernd neutralisiert und mit $^{n}/_{100}$ Jodlösung versetzt. Nach drei Tropfen trat deutliche Blaufärbung ein. Ein Zusatz von 3 g Jodkalium vor der Titration war ohne Einfluß. Des weiteren wurden vorsichtig 10 g Kaliumpermanganat mit 10 ccm verdünnter und dann 50 ccm konzentrierter Schwefelsäure übergossen, mit 20 ccm Wasser und 2 g Natriumsulfit gekocht und nach dem Erkalten mit 5 g Ferrosulfat und 50 g Natriumchlorid destilliert. Das Destillat wurde in 100 ccm Wasser aufgefangen, wie vorher alkalisiert und titriert. Es wurden ebenfalls nur 0,15 ccm $^{n}/_{100}$ Jod verbraucht.

zeigte der Faden eines bis zum Fraktionieransatz eintauchenden Thermometers keinen erheblichen Anstieg. Als nun aber ein kräftiger Strom von Salzsäuregas zugeleitet wurde, stieg das Thermometer alsbald auf 75° an, und das Arsentrichlorid war binnen weniger Minuten überdestilliert, obschon die Temperatur allmählich wieder auf 66° gefallen war.

Der Kondensation des Destillates nach Schneider-Fyfe ist daher größte Sorgfalt zu widmen für den Fall, daß gasförmige Salzsäure die Vorlage passiert. So findet man für die gewöhnliche Destillation im quantitativ unbestimmten Salzsäurestrom mit Recht intensive Wasserkühlung und doppelte Wasservorlage vorgeschrieben. Indem wir nun das Destillat in eine Aufschwemmung von 40 g Natriumbikarbonat und 100 g Wasser leiten, wird für rascheste Hydrolyse des übergehenden Arsentrichlorids Sorge getragen, so daß jegliche Kühlung oder sonstige Vorsichtsmaßregel entbehrlich ist.

Wie der Versuch ergab, genügte es auch, einfach 100 ccm Wasser vorzulegen, welche mit der aus 50 g Kochsalz entwickelbaren Chlorwasserstoffmenge eine höchstens 25%ige Salzsäure liefern können, aus der Arsentrichlorid gleichfalls nicht zu entweichen vermag. Das Bikarbonat ist jedoch ein bequemer Indikator des Reaktionsendes. Ist selbiges annähernd zersetzt, d. h. vollkommen in Lösung gegangen, so ist nahezu aller Chlorwasserstoff übergetrieben, die Destillation kann also unterbrochen werden.

Die Resultate einer der diesbezüglichen mit 20 g Fleisch angestellten Versuchsreihen waren die folgenden:

Angewandt	Jodverbrauch	Gefunden
0,001 g As	3— 3,3 ccm $^n/_{100}$ J	0,0011—0,0012 g As
0,0025 „ „	7,0 „ „ „	0,0026 „ „
0,005 „ „	12,8—13,3 „ „ „	0,0048—0,005 „ „
0,01 „ „	25,6—26,2 „ „ „	0,0096—0,0098 „ „
0,05 „ „	12,6—12,9 „ $^n/_{10}$ J	0,047 —0,049 „ „
0,1 „ „	25,2—26,2 „ „ „	0,093 —0,098 „ „
0,15 „ „	38 —38,6 „ „ „	0,140 —0,145 „ „
0,2 „ „	51,6—52,2 „ „ „	0,193 —0,196 „ „

Als Korrekturabzug des inneren Jodverbrauchs waren 0,05 ccm $^n/_{10}$ bezw. 0,5 ccm $^n/_{100}$ Jod in Anschlag gebracht worden.

Da bei physiologischen Untersuchungen nicht immer 20 g festes Material zur Verfügung sein werden, war weiterhin zu prüfen, ob für geringere Materialmengen die beschriebene Versuchsanordnung

unverändert beibehalten werden kann. Aus den mit 5 bezw. 10 g Fleisch angestellten Titrationsserien ging hervor, daß dies der Fall ist. Auch die Permanganatmenge bedarf keiner Veränderung. Die Blindversuche ergaben einen inneren Jodverbrauch

von 0,5—0,7 ccm $^{n}/_{100}$ Jod bei 10 g Material,
„ 0,3—0,5 „ $^{n}/_{100}$ „ „ 5 g „

im Mittel also wiederum 0,5 ccm, die vom Arsen-Titrationsverbrauch in Abzug zu bringen sind.

5 g Fleisch, 10 g Permanganat:

Angewandt	Jodverbrauch	Gefunden
0,001 g As	3,3 ccm $^{n}/_{100}$ J	0,0012 g As
0,0025 „ „	6,0 „ „ „	0,0022 „ „
0,005 „ „	12,4 „ „ „	0,0047 „ „
0,0125 „ „	32,2 „ „ „	0,0121 „ „
0,05 „ „	12,3 „ $^{n}/_{10}$ J	0,046 „ „
0,2 „ „	51,0 „ „ „	0,191 „ „

In Zusammenfassung ergibt sich folgender

Quantitativer Arsennachweis in Fleischmaterial.

5—20 g des krümelig feuchten Untersuchungsmaterials werden mit 10 g gepulvertem Kaliumpermanganat und darauf mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure möglichst gleichmäßig gemischt. Die Mischung wird auf einem siedenden Wasserbad 15 Minuten lang erwärmt und während dieser Zeit häufig durchgearbeitet. Der noch warme, fast pulverige Rückstand wird unter beständigem Umrühren in kleinen Portionen mit 25 ccm konzentrierter Schwefelsäure und bald darauf mit 30 ccm Wasserstoffsuperoxydlösung versetzt. Sobald die Flüssigkeit nicht mehr schäumt, gießt man sie in einen Kjeldahlkolben um, spült die Schale mit 30 ccm konzentrierter Schwefelsäure nach, fügt 5 g entwässertes oder 10 g krystallisiertes Ferrosulfat hinzu, kühlt ab, gibt nunmehr 50 g Natriumchlorid zu und destilliert unter Benutzung eines Kjeldahl-Kugelaufsatzes auf dem Sandbad. Der nach unten abgebogene Außenschenkel des Aufsatzes ist durch ein Schlauchstück pendelnd mit einem 30—40 cm langen Glasrohr verbunden, das in einen geräumigen Erlenmeyerkolben mit 40 g Natriumbikarbonat und 100 ccm Wasser taucht. Ist in dem öfters umzuschwenkenden Kolben alles feste Bikarbonat verschwunden, so unterbricht man die Destillation durch Lüften des Aufsatzstopfens oder löst die Schlauchverbindung und spült das Glasrohr mit etwas

Wasser nach. Das Destillat läßt man erkalten, alkalisiert es nötigenfalls mit Bikarbonat, filtriert[1]) und titriert mit $^n/_{10}$ bezw. $^n/_{100}$ Jodlösung und Stärke.

0,05 ccm $^n/_{10}$ bezw. 0,5 ccm $^n/_{100}$ Jod werden vom Titrationsverbrauch als Korrekturwert in Abzug gebracht.

1 ccm $^n/_{10}$ J = 0,003748 g As bezw. 0,00495 g As_2O_3,
1 ccm $^n/_{100}$ J = 0,0003748 g As bezw. 0,000495 g As_2O_3.

Die Arbeitsweise für das Zerstörungsverfahren mit Kaliumpersulfat ergibt sich aus nachstehender Versuchsreihe:

20 g arsenhaltiges Fleisch wurden mit 10 g Kaliumpersulfat und darauf mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure möglichst gleichmäßig gemischt und unter häufigem Umrühren 10 Minuten lang stehen gelassen. Darauf gibt man 25 ccm konzentrierte Schwefelsäure zu, erhitzt beständig durchrührend die Mischung über kleiner Flamme bis zum beginnenden Sieden, gießt sie in einen Kjeldahlkolben, spült mit 30 ccm Wasser nach, fügt noch 30 ccm konzentrierte Schwefelsäure hinzu und verfährt dann weiter wie bei der Permanganatmethode. Als Umschlagswert waren auch hier 0,5 ccm $^n/_{100}$ Jod vom Titrationsergebnis in Abzug zu bringen.

Angewandt	Verbraucht	Gefunden
0,00483 g As	12,7—12,8 ccm $^n/_{100}$ J	0,00476—0,0048 g As
0,0966 „ „	25 —25,2 „ „ „	0,0937 —0,0944 „ „
0,120 „ „	31 —30,8 „ $^n/_{10}$ J	0,116 —0,115 „ „
0,240 „ „	60,7—61 „ „ „	0,2275 —0,229 „ „

Schließlich wurde noch festgestellt, daß der nötige Chlorwasserstoffstrom auch durch Eintropfen von rauchender Salzsäure in die schwefelsauren Zerstörungsgemische erzeugt werden kann, wennschon man es als einen großen Vorteil des Kochsalzes erachten wird, daß dieses leicht arsenfrei zu erhalten ist, bezw. durch schwache Rotglut von Arsen befreit werden kann.

Die Apparatur ist dieselbe wie oben, außerdem ragt jedoch durch den doppelt gebohrten Stopfen ein Tropftrichter mit 50 ccm rauchender Salzsäure in den Kjeldahlkolben hinein. Man erhitzt den Kolbeninhalt zum Sieden und läßt, gelinde weiter erhitzend, die Salzsäure in dünnem Strahle zufließen. Nach weiteren 5 Minuten Kochens wird die Destillation unterbrochen.

---

[1]) Filtrierte Proben zeigen besseren Indikatorumschlag.

	Angewandt	Verbraucht	Gefunden
Mit Permanganat	0,00483 g As	13,2 ccm $^n/_{100}$ J	0,0049 g As
	0,0483 „ „	12,8 „ $^n/_{10}$ J	0,048 g „
	0,120 „ „	30,7 „ „ „	0,115 „ „
	0,240 „ „	61,5 „ „ „	0,230 „ „
Mit Persulfat	0,005 „ „	12,8—13,2 ccm $^n/_{100}$ J	0,0048—0,0049 g As
	0,05 „ „	12,65—12,9 „ $^n/_{10}$ J	0,0475—0,0483 „ „
	0,2 „ „	51,3 „ „ „	0,192 g As

Ueber die Anwendung des Verfahrens auf Blut und Harn, sowie den kolorimetrischen Nachweis von Arsenmengen unterhalb 1 mg wird demnächst berichtet werden.

Aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Breslau (Direktor: Professor Dr. Gadamer) und der Königlich chirurgischen Universitätsklinik Breslau (Direktor: Geheimrat Professor Dr. Küttner).

Vitalfärbung und Chemotherapie.

II. Versuchsfehler bei Vitalfärbungs-Arbeiten.

Von Werner Schulemann.

(Eingegangen den 24. V. 1912.)

Bei den Versuchen, Tiere vital zu färben[1]), ist man so vielen Versuchsfehlern ausgesetzt, daß es mir berechtigt erscheint, sie hier zu behandeln, soweit ich sie bei meiner Arbeit bemerkt habe. Einmal scheint mir dies zur Beurteilung der früheren Arbeiten über Vitalfärbung wesentlich, dann aber wird es für denjenigen, der auf diesem Gebiet auch arbeiten will, nicht ohne Interesse sein, wenigstens einige „Klippen und Untiefen“ vorher zu kennen, um sie leichter vermeiden bezw. berücksichtigen zu können.

Zunächst sind rein chemische Momente zu nennen. Hierzu bedarf es einer Abschweifung auf das Gebiet der Farbenfabrikation. Die Verwandten des Trypanblaus leiten sich ab von einem Diamin und von Naphtalinderivaten. Von den Diaminen kommen für uns vor allem Benzidin, Tolidin, Dianisidin bezw. deren

---

[1]) Literatur siehe bei Schulemann; Arch. d. Pharm. 1912, Heft 4.

Sulfosäuren in Betracht. Man erhält sie durch Reduktion von Nitrobenzol, bezw. o-Nitrotoluol und o-Nitroanisol mit Zinkstaub und Alkalilauge, Lösen der entstandenen Hydrazoverbindungen in Salzsäure (zur Umlagerung) und Fällen der Basen als Sulfate etc. Hieraus können (durch Vakuumdestillation) die gereinigten Basen gewonnen werden. Damit ist schon darauf hingewiesen, welcher Art die Verunreinigungen etwa sind. Zumeist handelt es sich um *andere Basen*, die mitdiazotiert werden, und die dann bei Zusatz von Naphtalinderivaten die Hauptmenge des Benzidinfarbstoffes verunreinigen.

Aehnliches trifft für die Naphtalinderivate zu. Hier handelt es sich meist um die Verunreinigung mit *Isomeren*. Die Unterschiede in der Stellung der —OH-, —NH_2- und —SO_3Na-Gruppen, sowie ihre Zahl, sind für unsere Versuche von größter Bedeutung. Auch sie veranlassen die Entstehung von *Farbgemischen*.

Nun sind es ja meist nur geringe Verunreinigungen, die in den Farben vorhanden sind, und die Menge des gewünschten Farbstoffes überwiegt bei weitem. Trotzdem ist dieser Punkt nicht zu vernachlässigen. So habe ich mitunter gefunden, daß eine intraperitoneal injizierte Substanz dem Tiere eine schwache Färbung der Hautdecken verlieh. Bei der nachfolgenden mikroskopischen Untersuchung zeigte sich dann keine Spur von Vitalfärbung, dagegen reichliche Farbniederschläge und sehr geringe Resorption der Farblösung. Da es sich hierbei um recht empfindliche Suspensionskolloide handelte, läßt sich die Allgemeinfärbung nur als Wirkung von Verunreinigungen deuten, zumal die Farbnuancen der Verunreinigungen meist etwas von der Farbe des Hauptstoffes abweichen. Derartige Verunreinigungen können die Resultate sehr trüben, besonders wenn sie toxischen Charakter haben. Ich erhielt beispielsweise mit einem Benzoazurin G

OH N=N N=N OH

SO_3Na OCH_3 H_3CO NaO_3S

nach Injektion geringer Mengen Farblösung intraperitoneal eine scheinbar vitale Färbung der Makrophagen im Netz. Daneben aber färbten sich die anderen Organe des Tieres nicht vital; während die Tiere bald den Wirkungen der Farbe erlagen, trat noch eine Rosafärbung der Zellkerne ein, und zwar vor allem derjenigen Zellen, die direkt mit der injizierten Lösung in Berührung waren.

Hier sind vor allem die Zellen des Netzes, der Leberkapsel, Milzkapsel etc. zu erwähnen. Diese Verhältnisse werden später näher berücksichtigt werden.

Eine genauere Untersuchung des Farbstoffes selbst ergab nun, daß er aus einer blauvioletten und einer gelbroten Komponente bestand; eine chemische Aenderung der Farbe im Tierkörper also nicht stattgefunden hatte.

Da die Selbstdarstellung der Vitalfarben in vielen Fällen zu schwierig bezw. zeitraubend ist, müssen wir uns mit den technischen Erzeugnissen der Farbwerke auch für physiologische Zwecke begnügen. Vitalfärbungsversuche anzustellen ohne genaue Kenntnis der chemischen Konstitution ist im allgemeinen völlig zwecklos. Wohl kann man interessante Färbungen finden, ohne aber über ihre Genese etwas aussagen bezw. allgemeine Gesichtspunkte gewinnen zu können. Aber selbst wenn man im Besitze der Konstitutionsformel ist, sollte man nie versäumen, vor den physiologischen Versuchen die Farbstoffe chemisch zu untersuchen.

Zur Beurteilung unserer Farbstoffe seien einige allgemeine Bemerkungen vorausgeschickt.

Fast alle im Handel befindlichen Farbstoffe sind keine chemisch reinen Körper. Vom Konsumenten wird eine gleichmäßig färbende Ware verlangt. Da nun die verschiedenen Fabrikationspartien nicht stets in gleicher Stärke und Reinheit ausfallen, nimmt der Fabrikant die schwächste Partie als „Typ“ und stellt auf diese ein durch „Verdünnen“, d. h. Zumischen von Kochsalz, Natriumsulfat, Zucker, Dextrin etc. Wenn wir von der Darstellung her noch mit einer schwachen Verunreinigung durch Soda rechnen, dann können wir uns ein ungefähres Bild von den anorganischen Verunreinigungen machen.

Damit sind wir wieder auf eine große Reihe von Fehlerquellen hingewiesen. Diese anorganischen Verunreinigungen machen einmal eine genaue Dosierung unmöglich, ferner muß man an gelegentlich sich zeigende „Salzwirkungen“ denken. Große Schwierigkeiten ergeben sich aus diesen Elektrolytbeimengungen für die physiko-chemische Untersuchung der Farblösungen und Vergleiche der erhaltenen Resultate, worauf in einer späteren Arbeit zurückzukommen sein wird.

Farbstoffgemenge erkennt man im allgemeinen gut daran, daß man sie in pulverisiertem Zustande über mit Wasser oder Alkohol befeuchtetes Filtrierpapier streut. Die einzelnen Komponenten erzeugen dann verschiedenfarbige Flecken. Andererseits kann man auch einen Tropfen der Lösung auf Fließpapier

fallen lassen. Farbgemenge geben dann Flecken, die am Rande anders als in der Mitte gefärbt sind, ein Verhalten, das auf das verschiedene Diffusionsvermögen der Gemengteile zurückzuführen ist. Schwierigkeiten bereiten allein Gemenge von Farben gleicher oder sehr ähnlicher Nuance. Wir wissen jedoch, daß konzentrierte Säuren die Farben meist charakteristisch verändern. So gelingt es, durch Aufstreuen des Farbpulvers auf konzentrierte Schwefelsäure, die sich in einem Porzellanschälchen befindet, Gemenge als solche zu erkennen. Unter Hin- und Herneigen der Schale entstehen dann verschiedenfarbige Streifen in der Flüssigkeit.

Ein wesentlicher Punkt bei Vitalfärbungsversuchen ist ferner die *Darstellung der Farblösungen*. Es empfiehlt sich, zunächst von ½ % *igen Lösungen* auszugehen und diese *kalt zu bereiten*. Am Beispiel des Benzopurpurin B[1]) haben wir gesehen, daß Erhitzen einen anderen Kolloidzustand der Farben bedingen kann. Sie sind eventuell mehr zur Gel-Bildung geneigt und in diesem Zustand kaum noch vitalfärbend. Lösen sich die Farben kalt nicht zu ½%, so verwendet man die gesättigten kaltbereiteten Lösungen und ersetzt die niedrigere Konzentration durch größere Injektionsdosen oder häufigere Einspritzungen als gewöhnlich.

1 ccm ½ %ige Lösung auf 20 g Maus wird meist gut vertragen. Nach drei Tagen kann man meist eine neue Injektion folgen lassen. Größere oder geringere Giftigkeit der Farben ist dann durch Verminderung oder Erhöhung der Ausgangsdosen leicht festzustellen. Die mikroskopische Untersuchung geschieht zweckmäßig 24 Stunden nach der letzten Injektion, wobei auch auf Färbung des Harns, Kotes und der Galle zu achten ist, sowie auf noch nicht resorbierte freie Farblösung in der Bauchhöhle. Diese ist dann auf Farbniederschläge zu untersuchen. Um Schlüsse aus der letzten Beobachtung ziehen zu können, ist es notwendig, nur klare Lösungen zur Injektion zu verwenden. Zu beachten ist ferner, daß *leicht diffusible Farben*, z. B.:

NH_2 OH — $N{=}N$ — C_6H_5
NaO_3S SO_3Na .

nach 24 Stunden bereits wieder abgeschieden sind. (Ueber Färbungen mit dieser und ähnlichen Substanzen wird später im Zusammenhange berichtet werden.) Es muß demnach beobachtet werden, wann ein Tier auf der Höhe der Färbung ist und muß auf diesem Höhepunkt

[1]) Siehe früher.

untersucht werden. Auch die Zahl der Injektionen vor der Untersuchung ist nicht ohne Einfluß auf den Befund. Die verschiedenen Vitalfarben färben durchaus nicht gleichmäßig alle vitalfärbbaren Zellen, sondern zeigen — bei dem gleichen Modus der Injektionen — besondere Vorliebe zu einzelnen Organen. Dies ist bei einmaliger Injektion weit besser zu erkennen als nach dem „Hochtreiben" der Tiere.

Ich berühre damit einen Punkt, der die Beurteilung, ob eine Farbe vital färbt oder nicht, außerordentlich erschweren kann. Da überall in der Natur Uebergänge vorhanden sind, so war dies auch hier zu erwarten. Es gibt Substanzen, die ebenso wie das Trypanblau färben, und die man ohne weiteres als Vitalfarben bezeichnen kann. Aber schon das oft genannte Benzopurpurin B ist — nachdem man es heiß gelöst — in seiner Wirkung schwer zu beurteilen. Zum Teil wird es noch resorbiert, zum Teil aber bleibt es in der Bauchhöhle liegen, wo man bei der Sektion eckige Klümpchen von durchsichtigem Aussehen auffindet. Scharf gegen die Vitalfarben grenzen sich leicht wasserlösliche Suspensionskolloide ab, die dicke Niederschläge auf den Bauchorganen abscheiden und auch Exsudate erzeugen. Lösen sich diese Suspensionskolloide hingegen schwer in Wasser und ist man daher gezwungen, mit sehr schwachen Lösungen zu arbeiten, dann werden diese scheinbar resorbiert. Oeffnet man nach vielen Injektionen das Versuchstier, dann gewinnt man den Eindruck, daß allein das Netz gefärbt sei. Die mikroskopische Untersuchung läßt uns Makrophagen finden mit Granula, die den Vitalfärbungsgranula recht ähnlich sehen. Genaueres Zusehen zeigt dann aber, daß es sich um phagozytierte Niederschläge handelt, die von den sonst vitalfärbbaren Zellen aufgenommen wurden. Besonders schön ist dies beim Diaminviolett N zu erkennen, das in seinem Charakter mit Farbe No. 150 zu vergleichen ist.

Diese Niederschläge im Bauchraum sind aber nicht stets die Folge von Elektrolytfällungen von Suspensionskolloiden, sondern können auch bei hydrophilen Kolloiden entstehen. Allerdings sind dies dann Hydrophilkolloide, die sehr stark zur Gel-Bildung neigen und dem heiß gelösten Benzopurpurin in ihrem Verhalten recht nahe stehen. Das Aussehen der Niederschläge, sowie der Sektionsbefund ist in beiden Fällen verschieden und soll später beschrieben werden.

Scheinbar ganz aus dem Rahmen dieser Erscheinungen fallen Beobachtungen an den verschiedensten Farben heraus. Ebenso wie bei echter Vitalfärbung färben sich die Tiere äußerlich sehr schön. Bei der mikroskopischen Untersuchung aber findet man

keine Spur von spezifischer Verteilung. In den meisten Fällen handelt es sich dann um sehr kleinmolekulare Farben, mit relativ viel —SO_3Na-Gruppen, die sich weder wie Hydrophil-, noch wie Suspensionskolloide verhalten. Möglicherweise handelt es sich um echte Lösungen, was noch festzustellen ist. Im Körper einer mit solchen Substanzen gefärbten Maus, findet man meist eine stärkere oder schwächere Elastikafärbung; mitunter aber ist die Farbe nur im Blutserum und der Gewebsflüssigkeit enthalten.

Eine Sonderstellung scheint die Niere unter den vitalfärbbaren Organen einzunehmen, wenn dies nicht etwa auf Wirkung von Gemengteilen unserer Farben zurückzuführen ist. Auch auf ihr Verhalten kann hier nicht näher eingegangen werden.

Schwierigkeiten kann uns bei der Beurteilung noch die Farbnuance selbst bereiten. Ein helles Gelb oder Orange unterscheidet sich unter Umständen außerordentlich schwer von der Umgebung, da die Granula oft den gleichen Ton wie die frischen Zellen des Tierkörpers aufweisen.

Ich habe schon früher auf die Vorliebe bestimmter Farben, zu einigen Organen besondere Verwandtschaft zu zeigen, aufmerksam gemacht und zu solchen Beobachtungen die Injektion geringer Farbmengen empfohlen. Dabei ist es mir wiederholt vorgekommen, daß Farben die bisher gut vital gefärbt hatten, bei dem einen oder anderen Tier keine allgemeine Färbung gaben. Es hat sich dann fast ausnahmslos herausgestellt, daß die Farben von dem Uterus, der dann Embryonen enthielt, gespeichert worden waren.

Auch das Alter der Versuchstiere scheint von einem gewissen Einfluß zu sein, was allerdings bei Versuchen an ausgewachsenen Mäusen nicht in Betracht kommt. Einer Ziege wurden zwei Tage nach der Geburt 50 ccm 1%ige Trypanblaulösung injiziert. Nach einem Tage wurde sie getötet. Der Harn war tiefblau, die Farblösung resorbiert und die Elastika zeigte allenthalben einen hellblauen Farbenton. Die Farbe hat also zweifellos in der Blutbahn zirkuliert. Bei der Untersuchung war in der Niere und der Leber eine ganz schwache Vitalfärbung nachweisbar. Nur einige von vielen Lymphdrüsen waren schwach vital gefärbt. Ferner fanden sich einige vital gefärbte Zellen an den thrombosierten Nabelarterien (Ligamenta umbilicalia lateralia). Möglicherweise war bei diesem jungen Tier der „Reaktionskörper“ noch nicht gebildet, dessen Vorhandensein aber noch bei einem erwachsenen Tier dieser Art festzustellen wäre.

Endlich ist auf die Technik der Untersuchungen von Tieren, die mit neuen Farben behandelt wurden, noch ein-

zugehen. Bei Trypanblau-Versuchen ist die Gewebsfixation mit 10%iger Formaldehydlösung gut möglich. Leider sind aber nicht alle Farben derart fixierbar. Besonders Farben, die als Auxochrome nur die —NH_2- oder substituierte —NH_2-Gruppe enthalten, werden entfärbt. Durch einen Versuch im Reagenzglas kann man sich leicht davon überzeugen, daß nicht die Farbe extrahiert, sondern zerstört wird. Diese Tatsache chemisch weiter zu verfolgen, behalte ich mir vor.

Es ist deshalb notwendig, stets die Tiere frisch zu untersuchen. Zu diesem Zwecke bringt man kleine Gewebsstückchen auf einen Objektträger und quetscht sie mit einem Deckglas oder anderem Objektträger. Da nun manche Farben entweder die äußeren Schichten der Bauchorgane färben oder Niederschläge auf ihnen bilden, ist es zu empfehlen, stets auch das Organparenchym besonders zu untersuchen.

Nebenher wird stets die Fixation und Gewinnung von Dauerpräparaten zu versuchen sein.

Zur Gegenfärbung von Dauerpräparaten, die mit blauen Farben vital gefärbt sind, hat mir das Pikrokarmin neu No. 1 von Dr. G. Grübler & Co.-Leipzig ausgezeichnete Dienste geleistet. Es ist einfacher Alaun-Karminfärbung weit überlegen, weshalb ich es angelegentlichst empfehle.

Auf den Einfluß der Injektionsart (intraperitoneal, intravenös, subkutan) habe ich früher schon aufmerksam gemacht. Ebenso bieten die Triphenylmethanfarben einige Besonderheiten, die später zu erwähnen sein werden.

Ich hoffe, damit gezeigt zu haben, welche Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Farbwirkungen im Organismus vorliegen. Vitalfarben, die sich wie das Trypanblau verhalten, sind leicht als solche zu erkennen. Oft aber ist es sehr schwer zu sagen, ob man die eine oder andere Substanz zu den Vitalfarben rechnen soll. Die Subjektivität und Erfahrung des Untersuchers spielt dabei eine große Rolle. Oft wird man aus der Untersuchung einer Substanz kein Urteil über sie gewinnen können, sondern aus Beobachtungen an Verwandten Rückschlüsse ziehen müssen. Diese Fehler auszuschalten, wird nur durch den Vergleich der Resultate mehrerer Untersucher möglich sein. Und gerade die Arbeit mit diesen „negativen" Farben und Feststellung der Gründe, warum sie nicht färben, scheint mir für das Problem am wesentlichsten.

Literatur siehe bei Schulemann, Arch. d. Pharm. 1912, Heft 4.

Erwiderung an Herrn L. Rosenthaler.

(Eingegangen den 24. V. 1912.)

In einer Entgegnung[1]) wendet sich Herr R. in vier Punkten gegen meine Arbeit über Blausäure-Benzaldehydlösungen[2]), worauf ich folgendes erwidere:

ad I. Ich habe nirgends behauptet, daß meine Arbeit diejenige des Herrn R. berührt. Ich erwähnte nur einige Angaben von ihm, welche ganz entschieden in den Rahmen meiner Arbeit gehörten. Herr R. wird wohl gestatten, diese Angaben zu benützen, da ich die Herkunft derselben angegeben habe.

Was die Wirkung der H- und OH-Ionen betrifft, so habe ich die Ergebnisse des Herrn R. über H-Ionen ausdrücklich durch meine Versuche als unrichtig erwiesen. In bezug auf die OH-Ionen bin ich auch zu einer teilweise prinzipiellen anderen Ansicht gekommen. Das heißt doch nicht lediglich, daß ich das von Herrn R. Festgestellte bestätige.

ad II. Die Priorität über den Einfluß von OH-Ionen gebührt Lapworth, van Romburgh-Ultee[2]). Herr R. stellt mir anheim, die Versuche zu wiederholen; um jedem weiteren Einwand seinerseits vorzubeugen, habe ich daher seinen Versuch mit H_2SO_4 genau wiederholt.

Temperatur 28°. Auf 100 ccm Lösung waren 10 ccm N.-H_2SO_4 und 30 ccm Alkohol anwesend.

Alle Zahlen sind auf 100 ccm Lösung berechnet.

Bestimmung geb. HCN	ccm $^1/_{10}$ N.-$AgNO_3$	ccm $^1/_{10}$ N.-Rhodan	ccm an HCN geb. $^1/_{10}$ N.-$AgNO_3$	% gebund. HCN von total HCN
nach 1 Stunde . .	147,3	97,1	50,2	0,0
„ 7 Tagen . .	147,3	100,1	47,2	6,0
„ 28 Tagen . .	147,3	107,3	40,0	20,3

Bestimmung total HCN . . . . 25,1 = 135 mg
Bestimmung total C_6H_5COH in 20 ccm
I. 0,2014 mg Hydrazon = 535 mg,
II. 0,2027 mg.

Herr R. fand nach einer Stunde 49,63%. Ich konstatiere aber, 1. daß der Einfluß von H-Ionen Herrn R. unklar geblieben

[1]) Dieses Archiv **249**, 510 (1911).
[2]) Dieses Archiv **249**, 382 (1911).

ist, 2. daß Herr R. eine Arbeit über katalytische Emulsinbestandteile veröffentlicht hat, während er mit den Vorgängen bei den Blausäure-Benzaldehydlösungen nicht genügend bekannt war.

ad III. Ich überlasse es jetzt Herrn R. seinen Fehlern nachzuspüren.

ad IV. Herr R. behauptet, mein theoretischer Einwand sei unrichtig; aber seine Behauptung bleibt doch auch theoretisch.

Ich überlasse Herrn R. zu beweisen:

a) daß seine Annahme, Benzaldehydcyanhydrin werde auch bei Benutzung von Natriumsulfat vollständig vom Aether aufgenommen, richtig ist. In diesem Falle müssen die Bestimmungen der freien und eventuell der totalen Blausäure in der von Aether ausgeschütteten Flüssigkeit dieselben Zahlen aufweisen, und

b) seine Methode nicht an einem fertigen Gemische, sondern an einer ex tempore bereiteten Lösung anzuwenden. Wünschenswert ist, daß in diesem Falle ein wenig Benzoësäure vorhanden sei. Also bitte, Herr R., Beleganalysen!

ad Schlußbericht verweise ich auf II, b hier.

Ich benutze diese Gelegenheit, um noch zu erklären, daß ich über die Dauerhaftigkeit

der Benzaldehydlösungen mit Säurezusatz,
der Blausäurelösungen mit Säurezusatz und
der Benzaldehydblausäure mit Säurezusatz

hier unter tropischer Beleuchtung Versuche vorgenommen habe, worüber ich später berichten werde.

Infolge meiner Versetzung nach Java und meiner anstrengenden ersten Stellung hier, war es mir nicht möglich, eher die Entgegnung des Herrn R. zu erwidern.

16. April 1912.

Dr. P. Wirth,
Militär-Apotheker der niederl. Kolonialarmee,
z. Z. Assistent bei der Abteilung für agrikulturgeologische Untersuchungen am Departement für Landwirtschaft in Buitenzorg (Java).

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut und Laboratorium für angewandte Chemie der Universität München.

Zur Kenntnis des Oeles der Samen von Strychnos nux vomica.

Von A. Heiduschka und R. Wallenreuter.

(Eingegangen den 9. VI. 1912.)

In seinem Bericht über ausländische Fette teilt A. Schröder[1]) auch einige Analysenresultate eines Oeles aus den Samen von *Strychnos nux vomica* mit. An dieser Stelle finden sich dann auch Angaben älterer Autoren, aus denen aber nichts über das Unverseifbare des Strychnusöls hervorgeht. Schröder führt darüber nur folgendes an: „Die unverseifbare Substanz bestand auch hier aus Phytosterin neben einer kolophoniumähnlichen Masse.“ Kurze Zeit nachher haben F. Harwey und S. M. Wilkie[2]) weitere Mitteilungen über die Zusammensetzung des Fettes von *Nux vomica* gemacht. Das Unverseifbare beschreiben sie als eine gelbe, wachsartige, klebrige Masse, ähnlich dem wasserfreien Wollfett und von unangenehmem Geruch. Sie bestimmten den Gehalt des Oeles an unverseifbaren Bestandteilen zu 12% und fanden für das Unverseifbare eine viel höhere Jodzahl, als sie dem Cholesterin oder Phytosterin zukommt. Nach dem Reinigen mit Alkohol erhielten sie eine Substanz, die unbestimmte Farbenreaktionen gab, welche denen des Phytosterins und Cholesterins aber nur ähnelten. Krystallinische Stoffe konnten Harwey und Wilkie auf keine Weise erhalten.

Angeregt durch diese Angaben, insbesondere in bezug auf den hohen Gehalt an unverseifbaren Bestandteilen, untersuchten wir ein uns von der Firma Merck in Darmstadt hergestelltes Fett aus Semen Strychni nach dieser Richtung.

Das Oel war zähflüssig, von brauner Farbe, mit schwach grüner Fluoreszenz; der Geruch war unangenehm, der Geschmack etwas bitter. Die üblichen Bestimmungswerte sind folgende: Verseifungszahl 124,4, Reichert-Meißl-Zahl 3,7, Hehner-Zahl (ohne Berücksichtigung des Unverseifbaren) 81, Säurezahl 18,5, Säuregrad 330,4, Jodzahl (v. Hübl) nach drei Stunden 64,5, nach 18 Stunden 67,6.

---

[1]) Arch. d. Pharm. **243**, 633.

[2]) Journ. Soc. Chem. Ind., Bd. XXIV, No. 13; Chem. Revue über die Fett- und Harz-Industrie **12**, 189.

Diese Zahlen stimmen nur zum Teil mit denen von Schröder und mit denen von Harwey und Wilkie überein; aber auch die Angaben dieser Autoren weichen bei verschiedenen Konstanten wesentlich voneinander ab. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich sowohl in der Gewinnungsart des Oeles, als auch in der Herkunft der verwendeten Samen.

Das Unverseifbare gewannen wir in der von Heiduschka und Gloth[1]) angegebenen Weise mittels des dort beschriebenen Extraktionsapparates. Der bei der direkten Extraktion mit Aether erhaltene Rückstand wurde auch hier nochmals verseift und nach dem Erkalten mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Aethers und Trocknen im Wasserdampftrockenschrank blieb ein brauner, harzartig riechender Rückstand. Die Menge des so erhaltenen Unverseifbaren betrug ca. 20%; seine Jodzahl, nach v. Hübl ausgeführt, war nach 3 Stunden 45,4, nach 18 Stunden 60,2, also bei weitem nicht so hoch, wie sie Harwey und Wilkie angeben; bei der einen Probe bestimmten diese Autoren eine Jodzahl von 112,9 bei der anderen von 80,1. Ihre Angaben in bezug auf die phytosterinähnlichen Reaktionen des Unverseifbaren konnten wir bestätigen. Bei der Salkowski'schen Reaktion[2]) (Chloroformlösung + konzentrierte Schwefelsäure) färbte sich das Chloroform braun und die Schwefelsäure gelb; an der Berührungsstelle bildete sich ein roter Ring, und sowohl Chloroform wie Schwefelsäure zeigten bald eine grüne Fluoreszenz. Bei der Liebermann-Burchard'schen Reaktion[3]) (Chloroformlösung + Essigsäureanhydrid + konzentrierte Schwefelsäure), trat zunächst eine rotbraune Färbung mit grüner Fluoreszenz und später eine schmutzig grüne Färbung auf. Auf folgendem Wege gelang es uns, im Gegensatz zu Harwey und Wilkie, krystallinische Produkte zu erhalten:

Das Unverseifbare wurde in heißem Essigsäureanhydrid gelöst, dann zwei Tage ruhig stehen gelassen; hierbei schied sich zuerst aus dem stark braun gefärbten Essigsäureanhydrid eine gelbliche Masse aus; später besonders beim Abnutschen, wahrscheinlich infolge der Konzentration und Abkühlung, entstand eine zweite Abscheidung eines gut krystallisierenden Stoffes. Dieser Stoff krystallisierte in schönen, farblosen Blättchen und hatte nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol einen Schmelzpunkt von

[1]) Pharm. Centralh. 1909, No. 17; vergl. auch Böhmer, Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- u. Genußmittel I, 21.

[2]) Arch. d. ges. Physiol. 1872, 6, 207.

[3]) Ber. 18, 1804. Burchard, Dissertation, Rostock 1889.

121°. Den üblichen Phytosterinreaktionen[1]) gegenüber verhielt er sich folgendermaßen:

Salkowski-Hesse: Chloroform gelblich, Schwefelsäure blutrot.

Moleschott: Gelbrote Färbung, auf Zusatz von Jodtinktur etwas stärkere Rotfärbung.

Liebermann: Im durchfallenden Lichte rote Farbe, im auffallenden grüne Fluoreszenz.

Hirschsohn: Keine Reaktion.

Mach: Nach dem Auswaschen mit Wasser blauschwarzer und roter Rückstand.

Jodzahl (nach v. Hübl bei 20 Stunden): 57,2.

Die qualitative Untersuchung dieser Krystalle ergab nur das Vorhandensein von C, H, O. Die quantitative Analyse lieferte folgende Werte:

1. 0,1078 g Substanz: 0,3260 g CO_2 und 0,1158 g H_2O.
2. 0,1170 g Substanz: 0,3546 g CO_2 und 0,1246 g H_2O.

	1.	2.
C	82,47	82,66%
H	12,01	11,91%

Diese Werte entsprechen annähernd folgender empirischen Formel $C_{40}H_{70}O_2$, nach welcher der Kohlenstoffgehalt 82,3% und der Wasserstoffgehalt 12,11% beträgt.

Um zu sehen, ob dieser Stoff eine acetylierbare OH-Gruppe enthält, die bei obigem Reinigungsverfahren aller Wahrscheinlichkeit nach acetyliert worden wäre, unterzogen wir die erhaltenen Krystalle folgendem Verseifungsprozeß:

5 g dieses Stoffes wurden mit 190 ccm 10%iger alkoholischer Kalilauge vier Stunden lang am Rückflußkühler verseift, die Lösung mit Wasser verdünnt und das ausgefallene Produkt mehrmals aus Methylalkohol umkrystallisiert. Es resultierte so ein weißes, krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 99° und einer Jodzahl (nach v. Hübl bei 20 Stunden) 79,7. Den vorher erwähnten Reaktionen gegenüber verhielt sich der Stoff folgendermaßen:

Salkowski-Hesse: Chloroform und Schwefelsäure blieben farblos. An der Berührungsstelle bildete sich ein roter Ring.

Liebermann: Im durchfallenden Lichte erschien die Flüssigkeit gelbrot, im auffallenden grün fluoreszierend.

(Schluß folgt.)

[1]) Rosenthaler, Grundzüge d. chem. Pflanzenuntersuch., Berlin 1904, S. 54.

☛ Die geehrten Leser werden gebeten, bei Bestellungen auf die Anzeigen unserer Zeitschrift Bezug nehmen zu wollen. ☚

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.




ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

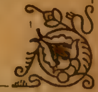
Deutschen Apotheker-Verein

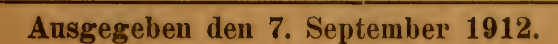
unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 250. Heft 6.

BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1912.





INHALT.

Eingegangene Beiträge.

J. Tröger und W. Kroseberg, Angosturaalkaloide.

F. W. Danckwortt, Zur Kenntnis des Protopins und Kryptopins.

J. Klimont, Untersuchungen über das Bromadditionsvermögen organischer Verbindungen auf maßanalytischem Wege.

C. Mannich und R. Kuphal, Ueber einige Derivate des Benzylamins.

Derselbe und W. Drauzburg, Ueber die Glycocollester einiger Phenole.

C. Mannich, Ueber Arbutin und seine Synthese.

(Geschlossen den 28. VIII. 1912.)

Wenn wir annehmen, daß der vorige Stoff $C_{40}H_{70}O_2$ eine Acetylgruppe enthält, so mußte durch die Verseifung eine Verbindung entstehen, die sich prozentisch um einen Mindergehalt an C und H, entsprechend der Gruppe CH_2CO unterscheidet; es mußte demnach ein Stoff resultieren, dessen Zusammensetzung der Formel $C_{38}H_{68}O$ entspricht, eine Annahme, die tatsächlich durch die Analyse bestätigt wurde.

Analyse:

0,1082 g Substanz: 0,3342 g CO_2 und 0,1214 g H_2O.

Berechnet auf die Formel $C_{38}H_{68}O$:	Gefunden:
C 84,36	84,24%
H 12,68	12,55%

Die bei der Reinigung des rohen Unverseifbaren aus dem Essigsäureanhydrid sich zuerst ausscheidende gelbliche Masse ergab nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol ebenfalls nahezu weiße Krystallblättchen, deren Schmelzpunkt durch weiteres Umkrystallisieren sich nicht mehr änderte; er betrug 221⁰. Den Phytosterinreaktionen gegenüber verhielt sich dieser Stoff folgendermaßen:

Salkowski-Hesse: Anfangs war weder Chloroform noch Schwefelsäure gefärbt; später zeigte die Schwefelsäure eine gelbe Farbe.

Liebermann: Die Flüssigkeit färbte sich schön purpurrot.

Bei der qualitativen Untersuchung wurde auch hier nur C und H nachgewiesen; die quantitative Analyse ergab folgende Werte:

1. 0,1138 g Substanz: 0,3402 g CO_2 und 0,1182 g H_2O.
2. 0,1557 g Substanz: 0,4667 g CO_2 und 0,1609 g H_2O.

	1.	2.
C	81,53	81,75%
H	11,61	11,56%

Das entspricht einer empirischen Formel von $C_{32}H_{54}O_2$, wonach der Gehalt an Kohlenstoff 81,63%, an Wasserstoff 11,57% beträgt.

Auch dieser Stoff wurde in der gleichen Weise wie vorher dem Verseifungsprozeß unterworfen. Dabei resultierte ein Krystallpulver, das nach mehrmaligem Umlösen aus Methylalkohol seinen Schmelzpunkt nicht mehr änderte; er betrug 186⁰. Die Analyse dieses Stoffes ergab zunächst keine übereinstimmenden Werte. Es wurden im Durchschnitt 85,71% C 11,79% H gefunden. Diese Resultate lassen erkennen, daß aller Wahrscheinlichkeit nach eine Acetylgruppe abgespalten worden ist, und daß der ursprünglich erhaltene Stoff vom Schmelzpunkt 221⁰ eine acetylierte OH-Gruppe besitzt. Weitere Reinigungsversuche müssen noch vorgenommen werden, ehe eine Aufklärung über die wirkliche Zusammensetzung dieser Verbindung durchgeführt werden kann.

Beim direkten Behandeln des Unverseifbaren mit auf ungefähr 0° gekühltem Petroläther (Siedepunkt 50°) wurde übrigens ein Stoff erhalten, der sich den Phytosterinreaktionen gegenüber ganz gleich verhält wie der soeben erwähnte, und auch bei nahezu derselben Temperatur, nämlich bei 184°, schmilzt.

Eine Verbindung, die die Salkowski'sche und Liebermann'sche Reaktion fast genau so wie Phytosterin gab, ließ sich in ganz geringer Ausbeute aus dem Unverseifbaren erhalten beim Extrahieren mit 80%igem Alkohol. Nach monatelangem Stehen schieden sich dann aus diesem geringe Mengen in krystallinischer Form ab; der Schmelzpunkt dieser Krystalle betrug 165°.

Als vergleichendes Prüfungsverfahren bewährte sich bei den vorstehenden Untersuchungen die schon von dem einen von uns und Scheller[1]) angegebene modifizierte Liebermann'sche Methode, die folgendermaßen ausgeführt wird:

Zu 1—3 ccm einer Benzollösung der zu untersuchenden Substanz, welche sich in einer geeigneten Kolorimeterröhre befindet, wird ein frisch bereitetes Gemisch von 2 ccm Essigsäureanhydrid und 3 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure (spezifisches Gewicht 1,83) hinzugegeben und gut durchgeschüttelt.

Bei der Ausführung dieser Reaktion traten bei den einzelnen Stoffen folgende Färbungen ein. Es zeigte die Verbindung vom Schmelzpunkt:

121° nur eine gelblich grüne Färbung,
99° eine deutliche gelbe Färbung,
221° eine schwach rosarote Färbung,
186° eine violette Färbung,
165° deutliche Phytosterinreaktion, ähnlich wie Stigmasterin.

Durch diese vorläufigen Untersuchungsergebnisse wurde zunächst die schon bekannte Tatsache bestätigt, daß das Oel von Semen Strychni einen großen Anteil von Unverseifbarem hat. Aus diesem konnten drei verschiedene krystallinische Stoffe von uns isoliert werden, wovon zwei in guter Ausbeute zu erhalten sind. Diese beiden geben zwar auch Farbenreaktionen, die aber von denen des Phytosterins sich wesentlich unterscheiden, und nur der dritte Stoff, der in sehr geringer Ausbeute sich gewinnen läßt, gibt fast die gleichen Reaktionen wie Phytosterin. Wir sind jetzt damit beschäftigt, diese drei Stoffe in größerer Menge darzustellen, um sie näher studieren und nach Möglichkeit ihre Zusammensetzung und Konstitution feststellen zu können.

---

[1]) Dissertation, München 1909.

Mitteilung aus dem Laboratorium der Universität Gießen.
(Prof. Naumann.)

Ueber chemische Wirkungen des Methyl- und Aethylalkohols.

Von Hans von Liebig.

(Eingegangen den 3. VI. 1912.)

In der pharmazeutischen Chemie und in der Pflanzenchemie gehören Methyl- und Aethylalkohol zu den gebräuchlichsten Ausziehungs- und Krystallisationsmitteln. Beide werden im allgemeinen als chemisch wirkungslos betrachtet, und es wird angenommen, nach Abdampfen des Alkohols bleibe der ausgezogene Stoff, soweit nicht Hitze oder gleichzeitig vorhandene andere Stoffe auf ihn einwirken, in unverändertem Zustande zurück. Es ist daher vielleicht nicht unwichtig, einmal auf einige neuere Erfahrungen aus der reinen organischen Chemie hinzuweisen, nach welchen die Alkohole durchaus nicht immer die harmlosen Lösungsmittel sind, als welche sie gelten.

So habe ich vor einigen Jahren[1]) die Acetylverbindung eines Aethers des 2.4-Dioxytriphenylkarbinols beschrieben, die beim einfachen Kochen mit Methyl- bezw. Aethylalkohol in Methyl- bezw. Aethylalkoholverbindungen von scharfem Schmelzpunkt und großer Beständigkeit übergeht. Die gleiche Eigenschaft zeigte die

O
CH_3COO — — $OOC.CH_3$
C—OH
C_6H_5
I.

O
CH_3O — — OCH_3
C—OCH_3
C_6H_5
II.

O | O
CH_3 — — OCH_3 | CH_3O — — OCH_3
C ——— O ——— C
C_6H_5 | C_6H_5
III.

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 74, 396 (1906).

Diacetylverbindung des Resorcinbenzeins (I), der Muttersubstanz des Fluoresceïns. Löst man diese bei 171° schmelzende Verbindung in heißem Methyl- oder Aethylalkohol, so krystallisiert aus Methylalkohol eine Verbindung vom Schmelzpunkt 122°, aus Aethylalkohol eine solche vom Schmelzpunkt 147°, die ein Molekül Methyl- bezw. Aethylalkohol mehr und ein Wasser weniger enthalten als der Ausgangskörper[1]). Die letztere Verbindung wurde in der ersten Veröffentlichung (1908) ebenso wie die des Acetyldioxytriphenylkarbinoläthers zunächst als Molekularverbindung beschrieben, weil beide in der Hitze, wenn auch erst bei höheren Temperaturen, den Alkoholrest wieder abspalten, allerdings gleichzeitig mit dem Acetylrest. Später haben dann aber Kehrmann und Dengler[2]) bei dem Versuch, die der Diacetylverbindung entsprechende Dimethylverbindung des Resorcinbenzeins herzustellen, die letztere überhaupt nicht erhalten können, weil sie aus Methyl- oder Aethylalkohol umkrystallisierten, und dabei je nachdem eine Trimethyl- oder eine Aethyldimethylverbindung an Stelle der Dimethylverbindung erhielten, vom Schmelzpunkt 112° bezw. 157°. Bei diesen Verbindungen ist nun über die ätherartige Bindung des dritten Alkoholrestes ein Zweifel kaum mehr möglich, und zwar ist hierbei auch der Ort der Bindung unzweideutig bestimmt; es kann sich nur um das Hydroxyl am mittleren Kohlenstoffatom handeln; der Trimethylverbindung z. B. kommt die Formel II zu. Dadurch wird es auch für die vorher erwähnten beiden Diacetylverbindungen außer allem Zweifel gerückt, daß es sich um echte Alkoholäther und nicht um Molekularverbindungen handelt. Wir haben hier also tertiäre Alkohole vor uns, die durch einfaches Lösen in heißem Alkohol wesentlich verändert, ätherifiziert werden.

Zu den letztgenannten Aethern des Dimethoxy- und Diacetylresorcinbenzeins habe ich auch die freien Karbinole darzustellen versucht. Während dies bei der Acetylverbindung (I) leicht gelingt, wurde bei der Dimethoxyverbindung bei Vermeidung von Methyl- und Aethylalkohol merkwürdigerweise nicht das Karbinol selbst, sondern sein eigener Aether erhalten (III); die Neigung zur Aetherbildung ist hier also so groß, daß in Ermangelung eines anderen Alkohols das Karbinol mit einem zweiten Molekül seiner selbst unter Wasseraustritt reagiert[3]). Der Methyl- bezw. Aethylalkohol wirkt also bei der Bildung der Trialkylverbindungen, und das ist

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 78, 542 (1908) und 85, 251 (1912).
[2]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 85, 253 (1912).
[3]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 85, 253 (1912).

wieder beachtenswert, nicht nur ätherifizierend, sondern primär verseifend ein; es muß durch den Alkohol die Aetherbindung des ursprünglich vorhandenen Karbinoläthers III erst gesprengt werden, ehe der Alkoholrest eingeführt wird. Es liegt hier also ein zweites aktives Eingreifen des Alkohols in die Zusammensetzung des ursprünglich vorhandenen Stoffes vor.

Das Resorcinbenzein bietet ein besonders lehrreiches Beispiel, wie erschwerend diese beiden Eigenschaften des Alkohols, die spaltende und die ätherifizierende, auf die Aufklärung der Konstitution organischer Stoffe wirken können, eine Erschwerung, auf die sicher bis jetzt zu wenig geachtet wurde. Doebner[1]) hat aus Benzotrichlorid und Resorcin ein schön krystallisierendes Resorcinbenzein von der Zusammensetzung $C_{38}H_{30}O_9$ erhalten, ebenso Cohn[2]) aus Benzoesäure und Resorcin. Aber die Angaben der beiden Forscher über den Gewichtsverlust, den diese von beiden für identisch angesehenen Verbindungen beim Erhitzen erleiden, gehen schon auseinander. Ich erhielt aus Benzoesäure und Resorcin ein Resorcinbenzein von der Zusammensetzung $(C_{38}H_{26}O_7)_2 + C_2H_5.OH$[3]), das aber ein salzsaures Salz von der Zusammensetzung $C_{19}H_{12}O_3.HCl$ lieferte. Kehrmann[4]) stellte dann aus dem Salz ein Resorcinbenzein der einfachst möglichen Zusammensetzung $C_{19}H_{12}O_3$ dar, und glaubte nun, die abweichenden Ergebnisse früherer Arbeiten auf nicht genügende Reinheit der analysierten Stoffe zurückführen zu müssen. In Wirklichkeit war die Hauptursache der Widersprüche, wie mir nachzuweisen gelang[5]), die Verwendung von Alkohol als Lösungs- und Extraktionsmittel. Die Verhältnisse liegen zum Teil sehr verwickelt; es seien hier nur einige Punkte hervorgehoben. Bei der Benzoesäure-Resorcinschmelze wird als Grundstoff überhaupt nicht freies Resorcinbenzein, sondern eine Verbindung desselben mit 2,4-Dioxybenzophenon, der ersten Kondensationsstufe zwischen Benzoesäure und Resorcin, gebildet. Diese Verbindung verhält sich wie ein Aether; sie besitzt einen scharfen Schmelzpunkt (244°, der Schmelzpunkt des Resorcinbenzeins liegt bei 333°, der des 2,4-Dioxybenzophenons bei 147°) und läßt sich mit Aether, Benzol, Wasser, Mitteln, welche Dioxybenzophenon lösen, kochen, ohne an diese Lösungsmittel Dioxybenzo-

---

[1]) Annal. **217**, 234 (1883).

[2]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 48, 387 (1893).

[3]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 78, 539 (1908) und 85, 242 (1912).

[4]) Kehrmann und Dengler, Ber. 42, 873 (1909) und Annal. 372, 352 (1910).

[5]) Journ. f. prakt. Chem. 85, 97 (1912).

phenon abzugeben. Kocht man dagegen diese Verbindung mit Alkohol, so krystallisiert aus dem Alkohol ein Dioxybenzophenonfreies Resorcinbenzein aus, und in der Alkoholmutterlauge finden sich reichliche Mengen von freiem Dioxybenzophenon. Das auskrystallisierte Resorcinbenzein enthält dafür Alkohol, der bei Wasserbadwärme noch nicht abgegeben wird. Bei der Synthese aus Benzotrichlorid und Resorcinbenzein wird als Hauptausbeute ein Resorcinbenzein gebildet, das mit Alkohol eine Verbindung liefert, die auch bei 140° ihren aufgenommenen Alkohol festhält. Bei der Einwirkung des Alkohols auf das Dioxybenzophenonresorcinbenzein findet also offenbar derselbe Vorgang statt wie bei der des Alkohols auf den Dimethoxyresorcinbenzeinkarbinoläther; es ist zunächst eine ätherartige Verbindung gespalten und dann Alkohol ätherartig gebunden worden.

Die letztgenannten Verbindungen sind farbig, und dadurch wird die Frage, wo in diesen Körpern der Alkoholrest sitzt, sehr schwierig zu beantworten. Das Hydroxyl am mittleren Kohlenstoffatom, das in den farblosen Acetyl- und Alkylverbindungen den Angriffspunkt abgibt, fehlt dem farbigen, chinoiden Resorcinbenzein. Es kommt demselben, wie ich im Gegensatz zu der Kehrmann'schen Annahme einer orthochinoiden Konstitution nachgewiesen habe, die parachinoide Formel IV zu. Die Methyl- bezw. Aethyläther, in denen das freie Hydroxyl des phenolischen Kerns

HO, O, O, C, C_6H_5

IV.

OH, HO, O, O, O, O, C_6H_5-C, C_6H_5-C

V.

OH, HO, O, O, O, OH, C_6H_5-C, C_6H_5-C-OH

VI.

ätherifiziert ist, sind bekannt und nicht identisch mit einer der von mir dargestellten Alkoholverbindungen; auch wäre aus rein chemischen Gründen eine derartige Bindung hier wenig wahrscheinlich; z. B. würde die Abspaltung des Alkohols beim Erhitzen über 200° aus den durch bloßes Kochen mit Alkohol erhaltenen Verbindungen nicht mit einer derartigen Konstitution in Einklang zu bringen sein. Nun kann man sich ja in solchen Fällen in der modernsten organischen Chemie leicht aus der Verlegenheit helfen; man zeichnet an ein oder mehrere beliebige Atome des Moleküls eine oder einige gestrichelte Linien hin, schreibt an deren Ende die Gruppen, die man sonst nicht unterzubringen weiß, und erklärt sie nun durch Neben- oder Partialvalenzen gebunden. Immerhin haben die altmodischen Bestrebungen, solange wie möglich ohne Teilung oder Vervielfältigung der Valenzen auszukommen und den Kohlenstoff vier- und den Sauerstoff zweiwertig zu lassen, auch etwas für sich, und es sei mir gestattet, bei dem Interesse, das sich in der heutigen organischen Chemie auf diese lockeren Verbindungen ungeklärten Charakters richtet, auf dem ziemlich gut durchforschten Gebiet des Resorcinbenzeins die verschiedenen Möglichkeiten, ohne Annahme von Partial- und Uebervalenzen den Eigenschaften dieser Verbindungen gerecht zu werden, zu besprechen. Da Körper mit der Neigung zu solchen lockeren Verbindungen meistens auch die reaktionsfähigsten bei niederen Temperaturen sind und alle biologischen Vorgänge als Reaktionen bei niederen Temperaturen verlaufen, dürften Körper dieser Art auch in der pharmazeutischen Chemie noch große Bedeutung erlangen. — Ich erinnere nur an die Funktionen des Blut- und des Blattfarbstoffes und an die Fähigkeit des Resorcins, das auch im Resorcinbenzein den farbbedingenden Teil darstellt, Kohlensäure und Ammoniak bei verhältnismäßig niederen Temperaturen anzulagern[1]) oder an die Ehrlich'schen Theorien der Wirkung der Toxine und Antitoxine.

Bei Farbstoffen sind Fälle von wohlcharakterisierten, lockeren, bei niederen Temperaturen entstehenden ätherartigen Verbindungen schon lange bekannt; die Chinhydrone sind nichts anderes als halbacetalartige Aether zwischen einem zum Dialkohol aufgespaltenen Chinon und einem Phenol. Nun liegen in der Tat bei verschiedenen Modifikationen des Resorcinbenzeins, wie ich ge-

[1]) Resorcin gibt z. B. in der Kälte mit Phenylhydrazin in Gegenwart von Sauerstoff Farbstoffe, deren Lösungen in ihren Farberscheinungen auffallend Chlorophylllösungen ähneln.

zeigt habe, aller Wahrscheinlichkeit nach Chinhydrone zwischen mehreren (3—4) Molekülen vor. Für den einfachsten Fall eines Chinhydrons bestehen hier bereits zwei Möglichkeiten; es kann ein chinoides Molekül entweder mit einem zweiten chinoiden oder mit einem rein phenolischen Resorcinbenzeinmolekül zusammentreten V und VI. Für Chinhydrone jeder Art, also auch für V und VI, sind zwei Arten einer Einwirkung kochenden Alkohols denkbar. Wenn die ursprüngliche Dioxybenzophenonverbindung des Resorcinbenzeins ein Chinhydron der Formel VII ist, so würde die Verdrängung des Dioxybenzophenons durch Alkohol nach Formel VIII erfolgen. Es wäre ferner denkbar, daß durch das Keton in

VII.

VIII.

IX.

der Dioxybenzophenonverbindung das chinolide Hydroxyl der Formel V ätherifiziert ist; dann würde der Alkohol an dieser Stelle das Keton ersetzen, nach Formel IX. Im freien Chinhydron wäre dann also das chinolide Hydroxyl die alkoholempfindliche Stelle; aus dem Halbacetal, dem Chinhydron, würde bei der Einwirkung von Alkohol ein echtes Ganzacetal. Im Fall VI steht endlich noch dem Alkohol als Angriffspunkt das Mittelkohlenstoffhydroxyl zur Verfügung; die Einwirkung würde dann in derselben Weise wie bei den Acetyl- und Alkylverbindungen des Resorcinbenzeins (II) erfolgen. In allen drei Fällen ist die leichte Zerlegbarkeit dieser Verbindungen in Analogie mit der leichten Zerlegbarkeit aller Chinhydrone leicht erklärlich. Wahrscheinlich sind in den von mir

beschriebenen Alkoholverbindungen des Resorcinbenzeins[1]) auch verschiedene der obigen Möglichkeiten verwirklicht; es würde hier zu weit führen, die Gründe für die eine oder andere Annahme auseinanderzusetzen.

Außer den genannten drei, offen zutage liegenden Möglichkeiten besteht nun noch eine vierte. Die Dialkylverbindungen des Resorcinbenzeins und ihre Aether (II und III) liefern mit Mineralsäuren Verbindungen, und zwar farbige. Nun ist die Farbe bei diesen Körpern nach allen Erfahrungen an die chinoide Konstitution eines Phenolkerns geknüpft. Im einfachsten Resorcinbenzein von der Formel IV liegt ohne Zweifel, wie schon gesagt, ein Parachinon vor. Um in ein derartiges Parachinon überzugehen, müßte die Trimethoxyverbindung II durch die Säure erstens das Methoxyl am Mittelkohlenstoff und zweitens eine der beiden phenolischen Methoxyle abspalten. Das erstere geschieht, wie ich gezeigt habe[2]), tatsächlich; das zweite aber nicht; aus den Säureverbindungen, z. B. dem Chlorid, wird die Dimethoxyverbindung wieder unverändert zurückgewonnen. Eine echt chinoide Bindung ist unter diesen Umständen nur möglich, wenn man ein Sauerstoffatom vierwertig werden läßt, und entweder einer seitlichen Sauerstoffgruppe die Formulierung X oder dem Brückensauerstoff die Formulierung XI gibt.

Cl | O—CH_3 ... C (X.) Cl | O ... C (XI.) Cl | —OCH_3 ... C (XII.) O Cl ... C (XIII.)

X. XI. XII. XIII.

Gegen beide Annahmen bestehen eine Reihe schwerwiegender Gegengründe[3]), die bis jetzt nicht widerlegt sind.

Außer diesen rein chinoiden Formeln bestehen dann noch zwei Möglichkeiten chinolider Bindung, einer parachinoliden XII und einer orthochinoliden XIII. Von diesen Formeln ist die zweite die wahrscheinlichere, und zwar aus zwei Gründen. Zunächst geht die Neigung zur Bildung dieser Säureverbindungen, der Oxoniumsalze, wie sie auf Grund der Annahme von vierwertigem basischen Sauerstoff genannt werden, regelmäßig[4]) Hand in Hand mit dem Vor-

---

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 85, 97 (1912).

[2]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 85, 280 (1912).

[3]) Ebenda 74, 373 (1906).

[4]) Ebenda 79, 370 (1906) und 85, 130 (1912).

handensein einer Sauerstoffbrücke; dieselbe muß also irgendwie bei dieser Säurebindung beteiligt sein, was in XII nicht, wohl aber in XIII zum Ausdruck kommt. Und ferner könnte gegen Formel XII der Einwand erhoben werden, ein derartiges einfaches Chinol sollte farblos sein. Der Formel XIII liegt aber nicht ein einfaches Chinol, sondern ein inneres Chinhydron zwischen dem phenolischen Kern I und dem chinoiden Kern II (XIV und XV) zugrunde; Chinhydrone sind aber bekanntlich stets farbig. Es ist daher wohl das naheliegendste, für die Bildung dieser Säureverbindungen eine Umlagerung zu den inneren Chinhydronen — wahrscheinlich unter vorangehender Aufspaltung der Sauerstoffbrücke[1]) — und Ersatz der dabei entstandenen Hydroxylgruppe durch den Säurerest anzunehmen. Das einfache Chlorid des Dimethoxyresorcinbenzeins besäße dann Formel XVI.

OH O
HO OH → HO OH
C C
XIV. XV.

Cl
O
CH_3O OCH_3
$C-C_6H_5$
XVI.

Wenn nun aber solche Farbstoffe mit Brückensauerstoff durch Säuren zu derartigen inneren Chinhydronen umgelagert werden, so muß primär bei der Zerlegung der Säure„salze" ein innerchinolides Hydroxyl frei werden (XV), das genau wie die außenchinoliden in den Formeln V—IX durch Alkohol leicht ätherifizierbar sein wird; damit ist eine vierte Möglichkeit der Bildung leicht zerlegbarer Alkoholverbindungen bei solchen Farbstoffen gegeben, die wahrscheinlich in einer von mir aufgefundenen Methylverbindung des Fluoresceïns[2]) verwirklicht ist.

Das Fluoresceïn, ein Carboxylderivat des Resorcinbenzeins, der bekannte dunkelrote Farbstoff, kommt, wie schon Baeyer

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 74, 369 (1906); 76, 780 (1907); 85, 132 (1912).

[2]) Journ. f. prakt. Chem. 85, 260 (1912); dort irrtümlich als β-Fluoresceïn II beschrieben.

beobachtete[1]), aus Methylalkohol manchmal in hellgelben Krystallen heraus. Diese Krystalle enthalten ein Molekül Methylalkohol, wie ich gezeigt habe[2]). Hier besitzt also der Methylalkohol die Fähigkeit, das dunkelrote Fluoresceïn in eine hellgelbe Form überzuführen, was sonst nur mit Hilfe von Alkalien oder Säuren gelingt. Auch hier liegt wohl die einfachste Erklärung darin, das rote Fluoresceïn als ein Chinhydron von mehreren Molekülen aufzufassen; der Methylalkohol würde dann entweder wie im Fall des Dioxybenzophenonresorcinbenzeins das Dioxybenzophenon einfach Fluoresceïnmoleküle verdrängen, oder aber durch Aetherifizierung freier chinolider Hydroxyle, durch Umwandlung der Halbacetale in Ganzacetale, die Farbe aufhellen. Hier würde es sich, wenn überhaupt gebundener Alkohol, und nicht etwa nur Krystallalkohol vorliegt, wohl nur um außen parachinolide Bindung handeln.

Die fragliche Methylverbindung des Fluoresceïns entsteht als Hauptprodukt, wenn man die Dinatriumsalzlösung des Fluoresceïns mit Dimethylsulfat in der Kälte schüttelt, als Nebenprodukt bei der Methylierung alkalischer Fluoresceïnlösungen mit Jodmethyl. Sie löst sich leicht in kaltem Methyl- und Aethylalkohol und in Aceton, kommt aus letzterem in acetonhaltigen, aus Methylalkohol in methylalkoholhaltigen Krystallen, aus Aethylalkohol als gelbes Pulver heraus, das sich leicht wieder in kaltem Alkohol löst. (Fluoresceïn und Monomethylfluoresceïn werden durch einmaliges Lösen in Alkohol fast unlöslich in Alkohol.) Durch kräftige Einwirkung von Alkalien wird die Verbindung gespalten in Fluoresceïn und Monomethylfluoresceïn. Diese Tatsachen lassen sich am besten vereinigen mit der Annahme einer chinhydronartigen Verbindung zwischen einem Molekül Monomethylfluoresceïn und einem rein chinoliden Methylfluorescein nach Formel XIX. Dimethylsulfat und Jodmethyl lagern sich, wie zuerst Kehrmann[3]) gezeigt hat, an zur Oxoniumsalzbildung geeignete Stoffe genau wie Mineralsäuren an. Die Verbindungen besäßen nach meiner Hypothese die Formel XVII; bei der Behandlung mit verseifenden Mitteln würde zunächst die Verbindung XVIII daraus hervorgehen. Bei dem gewöhnlichen Methylierungsverlauf würde dann entweder eine Abspaltung der Methoxylgruppe oder eine Umlagerung zu der normalen Methoxyverbindung, möglicherweise auf dem Umweg über das Mittelkohlenstoffatom, erfolgen. In dem vorliegenden

[1]) Annal. 183, 1.

[2]) Journ. f. prakt. Chem. (2), 85, 261 (1912).

[3]) Kehrmann und Duttenhöfer, Ber. 39, 1301 (1906); vergl. auch H. von Liebig, Journ. f. prakt. Chem. (2), 74, 375 (1906).

Falle tritt aber offenbar, wenn ein Teil in das normale Methylprodukt umgelagert ist, chinhydronartige Bindung zwischen einem Molekül der ersten und einem der zweiten Art ein, die das erste vor weiterer Umlagerung schützt; genau in der gleichen Weise, wie in der Resorcinbenzeinschmelze ein Teil des primär gebildeten Dioxybenzophenons durch Vereinigung mit fertigem Resorcinbenzein vor weiterer Kondensation zu Resorcinbenzein geschützt wird, oder wie die Vereinigung eines Teils der Hydrochinonmoleküle mit fertigem Chinon zu Chinhydron diese Hydrochinonmoleküle vor weiterer Oxydation zu bewahren vermag. Mit der angenommenen Formel XIX stimmt auch die Tatsache überein, daß der Körper Salze mit drei Atomen Metall liefert.

OCH_3 / SO_2OCH_3 O HO HO OH C

XVII.

OCH_3 O HO OH C

XVIII.

OCH_3 OCH_3 HO O O O OCH_3 C C $C_6H_4.COOH$ C_6H_4COOH

XIX.

Die organische Chemie war bis jetzt immer fast ausschließlich bestrebt, die Komponenten der von der Natur gebotenen Stoffe in ihrer einfachsten und stabilsten Form herauszuschälen; die Natur selbst arbeitet aber, wie schon gesagt, sicher vorzugsweise mit den labileren und zusammengesetzteren Stoffen. Wenn auch Resorcinbenzein und Fluorescëin in der Natur nicht vorkommen, so enthalten sie doch zwei Faktoren, die auch in Naturfarbstoffen eine große Rolle spielen, den Pyronring und als farbbedingenden Komponenten den Resorcinrest. Zum Beispiel sind in den Flavonen, wie im Chrysin, im Fisetin, Quercetin, Rhamnin, Morin u. a. ganz ähnliche Gruppierungen enthalten, wenn auch an die Stelle des Resorcins hier häufig das chemisch dem Resorcin ja ganz nahestehende Phloroglucin tritt; diese Pflanzenstoffe besitzen auch alle das charakteristische Säurebindungsvermögen (Oxoniumsalze). Die Eigenschaften der Chlorophylle legen auch für diese Farbstoffe

die Annahme ähnlicher Gruppierungen recht nahe, und bei der Erforschung der Chlorophylle ist Willstätter auch schon auf die Schwierigkeiten gestoßen, welche die Fähigkeit der Alkohole, chemisch verändernd einzugreifen, zu bereiten vermag. Wie Willstätter[1]) gezeigt hat, wird durch das Behandeln mit Alkohol die ursprünglich in der Pflanze vorhandene Phytolverbindung der Chlorophylle gespalten unter Ersatz des Phytols durch Alkohol; es ist das also derselbe Vorgang wie er oben an einigen genau zu verfolgenden Beispielen geschildert ist. Willstätter führt diesen Vorgang allerdings auf die Wirkung einer „Chlorophyllase" zurück; das Vorhandensein eines derartigen Fermentes oder Katalysators ist aber, wie die obigen Fälle zeigen, durchaus nicht nötig zur Erklärung. Das Gebiet dieser Wirkungen der Alkohole ist sicher nicht nur auf die Farbstoffe beschränkt; vielleicht wären wir heute z. B. in der Chemie der Gerbstoffe, der Glykoside, der höheren Kohlehydrate usw., Gebiete, in denen vermutlich acetalartige Bindungen eine mehr oder minder große Rolle spielen, schon weiter, wenn die chemischen Wirkungen der Alkohole mehr beachtet würden. Vielleicht vermag die ausführliche Besprechung der vielen Möglichkeiten, die sich allein schon bei einem so verhältnismäßig einfachen Körper wie dem Resorcinbenzein ergeben, hier anregend zu wirken.

[1]) Annal. 387, 317 (1912).

Aus dem pharmakologischen Institut der K. Tierärztlichen Hochschule in München.

Untersuchung über das Fagopyrum-Rutin.

Von J. Brandl und Dr. G. Schärtel.

(Eingegangen den 19. VI. 1912.)

Seit mehreren Jahren befaßte sich der eine von uns mit dem Studium der Buchweizenvergiftung (Fagopyrismus). Buchweizensamen wurde lange Zeit an verschiedene weißfarbige Tiere verfüttert und diese Tiere dann dem Sonnenlichte ausgesetzt. Weitere experimentelle Untersuchungen reihte der praktische Tierarzt H. Bichlmaier[1]) an, indem er alkoholische Extrakte von Buchweizensamen den Tieren subkutan beibrachte.

Nach allen unseren Versuchsresultaten konnte weder durch Fütterung der Samen, noch durch subkutane Injektion der alkoholischen Extrakte eine Buchweizenvergiftung erzielt werden.

Ebenso wie die Samen, zogen wir auch das Kraut in den Bereich unserer Untersuchungen.

Das Buchweizenkraut war seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts ein häufiges Objekt der chemischen Untersuchung. C. Nachtigall[2]) fand im Buchweizenstroh einen gelben, eventuell in der Baumwollfärberei zu verwendenden Farbstoff und W. H. v. Kurrer[3]) berichtet, daß in Rußland seit 1852 das wohlfeile Buchweizenstroh zum Färben baumwollener Garne verwendet wird. Im Verlaufe späterer Untersuchungen wurde dieser Farbstoff als Glykosid erkannt, welches mit dem Glykosid der Gartenraute, dem Rutin identisch sein soll.

A. Wunderlich[4]), der diese Identität endgültig einwandfrei nachgewiesen hatte, hielt sich bei der Gewinnung des Fagopyrum-Rutins an die von N. Waliaschko[5]) ausgearbeitete Darstellungs-

---

[1]) H. Bichlmaier: Experiment. Untersuchungen über Buchweizenerkrankung. Inaug.-Diss. Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde 1912, Bd. XXIII.

[2]) Jahresb. über die Fortschr. d. Chemie von J. Liebig und H. Kopp, Jahrg. 1849, 713.

[3]) Chem. Centralblatt 1854, 448.

[4]) Dieses Archiv Bd. 246 (1908), 241.

[5]) Dieses Archiv Bd. 242 (1904), 225.

methode des Rutins aus der Gartenraute. Diese Methode stellte eine Verbesserung der von Zwenger und Dronke[1]) angewandten Isolierungsmethode des Rutins dar.

Bei der Untersuchung über das Buchweizenkraut gelang es uns, eine sehr einfache und rasche Gewinnungsmethode des Rutins aufzufinden:

Frisches, blühendes Buchweizenkraut wurde mit einer genügenden Menge 98%igen Alkohols mehrere Tage lang bei Zimmertemperatur digeriert. Nach dem Abgießen des von Chlorophyll grün gefärbten Auszuges wurde neuerdings mit einer frischen Menge Alkohol wieder mehrere Tage lang extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden dann durch Abdestillieren der Hauptmenge des Alkohols auf ein Volumen von ca. 600 ccm gebracht.

Dieser konzentrierte alkoholische Auszug wurde jetzt zum Zwecke der Entfernung des Chlorophylls nach einer von R. Willstätter[2]) zur Reinigung des Blattgrüns von fremden Bestandteilen angewandten Methode behandelt. Zu diesem Zwecke versetzte man den alkoholischen Auszug mit der dreifachen Menge Wasser und erhielt so eine kolloidale Chlorophylllösung. Beim Ausschütteln mit Aether gab diese Lösung nur eine ganz geringe Menge einer braunroten, harzigen Substanz an diesen ab. Werden aber zu der kolloidalen Lösung ca. 100 ccm einer 15—20%igen Kochsalzlösung gefügt, so scheidet sich das gesamte Chlorophyll in Flocken ab und wird beim Ausschütteln mit Aether von diesem Lösungsmittel vollständig aufgenommen. Nach wiederholtem Ausschütteln mit Aether und nach dem Abheben der chlorophyllhaltigen Aetherschicht wurde eine intensiv rot gefärbte klare Lösung erhalten, die alles Rutin enthielt. Ein Teil des Rutins war nach eintägigem Stehen der roten, chlorophyllfreien Lösung in gelben Flocken ausgefallen. Durch Absaugen wurde auf diese Weise schon ein reines Produkt erhalten. Der Rest des Rutins konnte aus dem stark eingeengten Filtrat gewonnen werden.

Um zu bestimmen, welche Pflanzenteile des Buchweizens das meiste Rutin enthalten, wurden Blätter, Blüten und Stengel je gesondert mit Alkohol extrahiert:

1. 1610 g frische Blätter lieferten 28 g Rutin = 1,78%.
2. 1820 g frische Blüten lieferten 13 g Rutin = 0,71%.
3. 5820 g frische Stengel lieferten 5,5 g Rutin = 0,09%.

---

[1]) Ann. d. Chem. u. Pharm. Bd. 123 (1862), 146.
[2]) Ann. d. Chem. u. Pharm. 350 (1906), 51.

Nach der oben angegebenen Darstellungsweise gelang es auch, aus getrocknetem Buchweizenkraut das Rutin zu isolieren:

550 g getrocknetes Kraut (= 1500 g frisches Kraut) lieferten 5,6 g Rutin = 1,02%.

Zur völligen Reindarstellung wurde das Rutin aus 40—50%igem Aethylalkohol umkrystallisiert. Man erhält es auf diese Weise in mikroskopisch kleinen, hellgelben Nadeln. Aus 90%igem Alkohol krystallisiert das Rutin bei längerem Stehen in seidenglänzenden, hellgelben Nadeln, die entweder zu Büscheln mit radiärer Streifung oder zu garbenförmigen Gebilden vereinigt waren. Der Schmelzpunkt liegt bei 188°.

Die Angaben Wunderlich's über die Eigenschaften des Rutins wurden durch unsere Versuche im wesentlichen bestätigt.

Zur Elementaranalyse wurde ein im Exsikkator getrocknetes Produkt verwendet:

0,2277 g Substanz lieferten 0,4185 g CO_2 und 0,1116 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet auf $C_{27}H_{30}O_{16} + 2\,H_2O$:
C = 50,14	50,13%
H = 5,48	5,30%

Spaltung des Fagopyrum-Rutins.

Schon beim Kochen mit 3%iger methylalkoholischer oder äthylalkoholischer Salzsäure am Rückflußkühler trat Spaltung des Rutins in Quercetin und Zucker ein.

Eine rasche und glatte Spaltung wurde auf folgende Weise erzielt:

1 g Rutin wurde in einem Erlenmeyerkolben mit 50 g 40—50%iger Schwefelsäure zum Kochen erhitzt. Es trat allmähliche Lösung mit hellgelber Farbe ein; nach kurzer Zeit aber trübte sich die Lösung und beim Weiterkochen bildete sich ein krystallinischer, gelber Niederschlag. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde abgesaugt und so ein intensiv gelb gefärbtes Produkt in einer Ausbeute von 0,5 g erhalten. Aus verdünntem Alkohol krystallisiert es in gelben mikroskopisch kleinen Nadeln vom Schmelzpunkt 303,5°.

Die Elementaranalyse des im Exsikkator getrockneten Produktes lieferte folgende Zahlen:

0,2080 g Substanz gaben 0,4052 g CO_2 und 0,0808 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet auf $C_{15}H_{10}O_7 + 2\,H_2O$:
C = 53,13	53,24%
H = 4,34	4,17%

Bestimmung des Wassergehaltes des Quercetins.

0,9471 g lufttrockenes Quercetin gab, nachdem es im Trockenschrank wiederholt einer Temperatur von 130° ausgesetzt worden war, 0,1010 g Wasser ab.

Gefunden:	Berechnet auf $C_{15}H_{10}O_7 + 2\,H_2O$:
H_2O = 10,67	10,65%

Die bei der Spaltung des Rutins erhaltenen Zuckerarten wurden nicht näher untersucht. Nach A. Wunderlich[1]) werden Traubenzucker und Rhamnose abgespalten:

$$\underset{\text{Rutin}}{C_{27}H_{30}O_{16}} + 3\,H_2O = \underset{\text{Quercetin}}{C_{15}H_{10}O_7} + \underset{\text{Rhamnose}}{C_6H_{14}O_6} + \underset{\text{Traubenzucker}}{C_6H_{12}O_6}$$

Acetylquercetin: Diese Verbindung wurde mittels Essigsäureanhydrids unter Zugabe eines Tropfens konzentrierter Schwefelsäure gewonnen. In schönen, weißglänzenden Nadeln erhält man das Produkt durch Lösen in Benzol und Fällen mit Aether. Das reine Acetylderivat schmilzt bei 193,5°.

Zur Elementaranalyse wurde ein im Exsikkator getrocknetes Produkt verwendet:

0,1499 g Substanz lieferten 0,3208 g CO_2 und 0,0565 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet auf $C_{15}H_5O_7(C_2H_3O)_5$:
C = 58,37	58,58%
H = 4,21	3,93%

Das Fagopyrum-Rutin zeigte nach subkutaner Applikation bei Kaninchen keinerlei Wirkung.

[1]) Dieses Archiv Bd. 246 (1908), 236.

Aus der pharmazeutischen Abteilung des chemischen Instituts der Universität Greifswald.

Die Löslichkeit der Alkaloide in basischen Lösungsmitteln.

Von M. Scholtz.

(Eingegangen den 7. VII. 1912.)

Bei der Beschreibung der Isolierung des Chondrodins aus dem aus der Pareirawurzel gewonnenen Alkaloidgemisch wies ich im vorigen Jahre[1]) darauf hin, daß sämtliche Alkaloide in Anilin leicht löslich sind. Diese Beobachtung regte dazu an, das Verhalten der Alkaloide gegen basische Flüssigkeiten im allgemeinen zu untersuchen. In den Arbeiten über Alkaloide finden sich hierüber keinerlei Angaben, da stets nur die üblichen organischen Lösungsmittel, Aether, Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und Petroläther berücksichtigt sind. Daß auch die Löslichkeit in basischen Lösungsmitteln von praktischer Bedeutung sein kann, hat sich bei der Untersuchung des Chondrodins gezeigt, das auf Grund seiner Löslichkeit in Anilin, aus dem es durch Alkohol wieder gefällt werden konnte, isoliert wurde. Von den Homologen des Anilins, wie o-Toluidin und Dimethylanilin, war vorauszusehen, daß sie sich dem Anilin ähnlich verhalten würden. Beide sind auch tatsächlich von sehr starker lösender Wirkung für Alkaloide. Wichtiger war es, solche basischen Flüssigkeiten zu untersuchen, die ganz verschiedenen chemischen Verbindungsklassen angehören. Ich wählte zum Vergleich Anilin, Pyridin, Piperidin und Diäthylamin und prüfte ihre lösende Wirkung auf die Alkaloide Chinin, Cinchonin, Strychnin, Brucin, Morphin, Narkotin, Papaverin, Thebain, Veratrin, Kokain und Atropin. Die am Schlusse der Arbeit mitgeteilte Tabelle, die angibt, wieviel Gewichtsteile der einzelnen Alkaloide von je 100 Gewichtsteilen der verschiedenen Lösungsmittel bei 20° gelöst werden, läßt erkennen, daß die chemische Natur des Lösungsmittels auf die Löslichkeit der Alkaloide in ganz verschiedener Weise einwirkt. In etwa der Hälfte der Fälle ist die Löslichkeit in Anilin am größten, während sie in anderen Fällen von der in Pyridin und Piperidin bei weitem übertroffen wird. Eine gewisse Uebereın-

---

[1]) Dieses Archiv 1911, 410.

stimmung zeigt sich in der lösenden Kraft des Pyridins und Piperidins, die nur beim Brucin und Morphin größere Verschiedenheiten zeigen. Auch das Verhalten des Diäthylamins ähnelt einigermaßen dem des Piperidins. Hier zeigen sich starke Unterschiede nur beim Morphin und Veratrin, indem das Piperidin vom Morphin achtmal so viel löst als das Diäthylamin, während umgekehrt Diäthylamin gegenüber dem Veratrin eine enorme lösende Kraft besitzt, indem es schon in der Kälte nahezu die dreifache Menge dieses Alkaloids zu lösen vermag. Sonst ist die Löslichkeit in Diäthylamin nicht sehr bedeutend, nur beim Chinin, Kokain und Atropin erreicht sie noch höhere Werte. Auffallend ist in allen Lösungsmitteln die sehr geringe Löslichkeit des Cinchonins im Vergleich mit der des Chinins, eine Erscheinung, die auch bei den sonstigen Lösungsmitteln, wie Alkohol, Aether, Chloroform hervortritt. Während die lösende Kraft des Anilins in der Kälte in etwa der Hälfte der untersuchten Fälle hinter der der anderen Lösungsmittel zurücksteht, löst es bei höherer Temperatur sämtliche Alkaloide bei weitem am reichlichsten. Das in allen sonstigen Lösungsmitteln schwer lösliche Strychnin braucht bei 20° zur Lösung 5 Teile Anilin, siedendes Anilin aber löst gegen 100% Strychnin und etwa 300% Chinin. Und selbst das Cinchonin, das in der Kälte mehr als 50 Teile Anilin zur Lösung braucht, löst sich in etwa zwei Teilen siedenden Anilins mit Leichtigkeit auf.

Diese Untersuchungen legten es nahe, auch den Einfluß des Ammoniaks auf die Löslichkeit der Alkaloide festzustellen. Kali- und Natronlauge drücken bekanntlich die Löslichkeit organischer Basen in Wasser stark herab, so daß selbst in Wasser leicht lösliche Basen, wie Pyridin und Piperidin, durch Kali völlig aus der Lösung abgeschieden werden. Die Verminderung der Löslichkeit wird zwar von dem Gesetz der Löslichkeitsbeeinflussung durch gleichionige Zusätze gefordert, sie ist hier aber so stark, daß sie durch dieses Gesetz allein nicht erklärt werden kann. Soweit sie aber darauf zurückzuführen ist, sollte sie auch durch Ammoniak, wenn auch in viel schwächerem Maße, hervorgerufen werden. Das ist indessen beim Chinin nicht der Fall, von dem es bekannt ist, daß es sich in wässerigem Ammoniak leichter löst als in Wasser. Genauere Angaben über die Erhöhung der Löslichkeit durch Ammoniak liegen nicht vor. Ich fand, daß wasserfreies Chinin 1900 Teile Wasser von 20° zur Lösung beansprucht, von 10%iger Ammoniaklösung aber nur 1060 Teile. Hieraus ergab sich die Frage, ob dieser Einfluß des Ammoniaks allgemein ist, oder sich auf das Chinin beschränkt. Die Bestimmung der Löslichkeit des Strychnins und

Cinchonins in reinem Wasser und in 10%igem Ammoniak zeigte, daß auch deren Löslichkeit durch die Gegenwart von Ammoniak erhöht wird. Um die Bildung übersättigter Lösungen zu vermeiden, wurden die Mischungen nicht erwärmt, sondern die Bestimmungen wurden in der Weise ausgeführt, daß das sehr fein gepulverte Alkaloid mit destilliertem Wasser angerieben und in einen Kolben aus Jenenser Glas gebracht wurde. Dieser verblieb mehrere Tage lang unter sehr häufigem Umschütteln in einem Wasserbade von 20°. Das zur Lösung dienende destillierte Wasser war vorher durch längeres Kochen von Ammoniak und Kohlensäure befreit und hierauf nochmals destilliert worden. Nach fünf bis acht Tagen wurde die Mischung filtriert. Die ersten Anteile des Filtrats, die infolge der Adsorption, die das Filtrierpapier auf den gelösten Stoff ausübt, eine geringere Konzentration besitzen, als die gesättigte Lösung, wurden verworfen, von dem späteren Filtrat wurde eine bestimmte Menge in einem gewogenen Schälchen eingedampft, der Rückstand bei 100° getrocknet und gewogen. Zur Darstellung der 10%igen Ammoniaklösung wurde das in derselben Weise vorbereitete destillierte Wasser benutzt und im übrigen ebenso verfahren. Daß die Dauer der Einwirkung des Wassers auf das Alkaloid in allen Fällen ausreichte, um gesättigte Lösungen herzustellen, ergibt sich daraus, daß die Lösung bei den nachfolgend unter 1. aufgeführten Versuchen vom ungelösten Alkaloid nach fünftägiger, bei den unter 2. aufgeführten Versuchen nach achttägiger Einwirkung abfiltriert wurde, wobei sich stets eine genügende Uebereinstimmung zeigte.

Löslichkeit des Strychnins in Wasser.

1. 130,6 g Lösung hinterließen beim Eindampfen 0,0180 g Alkaloid, d. h. 1 Teil Strychnin erfordert zur Lösung 7255 Teile Wasser von 20°.

2. 105,3 g Lösung hinterließen 0,0147 g Alkaloid, oder 1 Teil Strychnin erfordert 7163 Teile Wasser.

Diese Resultate stimmen mit der Angabe in Beilstein's „Handbuch der organischen Chemie" überein, wonach sich Strychnin in etwa 7000 Teilen kalten Wassers lösen soll. Erheblich größer ist die Löslichkeit in 10%igem Ammoniak.

1. 102,6 g Lösung hinterließen beim Eindampfen 0,0350 g Alkaloid, d. h. 1 Teil Strychnin erfordert zur Lösung 2930 Teile des offizinellen Liquor Ammonii caustici.

2. 118,2 g Lösung hinterließen 0,0398 g Alkaloid, d. h. 1 Teil Strychnin erfordert 2970 Teile Ammoniaklösung.

Demnach löst sich Strychnin in etwa 7000 Teilen Wasser von 20°, aber schon in 3000 Teilen 10%iger Ammoniaklösung.

Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich beim Cinchonin. Nach O. Hesse[1]) erfordert 1 Teil Cinchonin zur Lösung 3670 Teile kalten Wassers. Ich fand die Löslichkeit bei 20° nur etwa halb so groß. Auch Hesse hat seine Lösungen nicht erwärmt, eine Uebersättigung kann also nicht stattgefunden haben, hingegen gibt er an, daß er frisch gefälltes Cinchonin benutzt hat. Hierin dürfte die Ursache der Verschiedenheit der Resultate liegen, denn es ist bekannt, daß viele Niederschläge unmittelbar nach der Fällung, ehe sie noch völlig in den krystallisierten Zustand übergegangen sind, erheblich leichter löslich sind, als nach längerer Zeit. Meine Bestimmungen ergaben:

1. 91,8 g Lösung gaben 0,0120 g Alkaloidrückstand, oder 1 Teil Cinchonin löst sich in 7650 Teilen Wasser.

2. 108 g Lösung gaben 0,0140 g Alkaloidrückstand, oder 1 Teil Cinchonin löst sich in 7710 Teilen Wasser.

Hingegen in 10%igem Ammoniak:

1. 111,5 g Lösung gaben 0,0275 g Verdunstungsrückstand, das Löslichkeitsverhältnis ist mithin 1 : 4055.

2. 109,4 g Lösung gaben 0,0272 g Rückstand, oder das Löslichkeitsverhältnis ist 1 : 4022.

Demnach erfordert 1 Teil Cinchonin zur Lösung etwa 7600 Teile Wasser von 20° oder 4000 Teile 10%iges Ammoniak.

Diese Erhöhung der Löslichkeit durch Ammoniak findet aber nur in wässeriger Lösung statt, alkoholisches Ammoniak löst beträchtlich weniger Strychnin und Cinchonin als reiner Weingeist. Nach Dragendorff[1]) lösen 100 Teile Alkohol von 95% 0,936 Teile Strychnin, was einem Löslichkeitsverhältnis von 1:106 entspricht. Ich fand, daß 1 Teil Strychnin zur Lösung rund 120 Teile offizinellen Weingeist (spezifisches Gewicht 0,832) von 20° erfordert.

1. 78,4 g Lösung gaben 0,6500 g Alkaloidrückstand, oder 1 Teil Strychnin löst sich in 119,5 Teilen Weingeist.

2. 88,2 g Lösung gaben 0,7110 g Rückstand, oder 1 Teil Strychnin erfordert 123 Teile Weingeist.

In denselben Weingeist wurde Ammoniak eingeleitet, bis er genau 10% davon enthielt. Von diesem ammoniakalischen Weingeist erfordert 1 Teil Strychnin etwa 390 Teile zur Lösung.

---

[1]) Liebig's Annalen 122, 228 (1862).

[1]) Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie 1865, 739.

1. 57,8 g Lösung gaben 0,1500 g Rückstand, das Löslichkeitsverhältnis ist also 1 : 385.

2. 63,6 g Lösung gaben 0,1632 g Rückstand, Löslichkeitsverhältnis 1 : 389.

Cinchonin löst sich nach O. Hesse bei 20° in 125,7 Teilen Alkohol vom spezifischen Gewicht 0,852. Ich fand das Löslichkeitsverhältnis in offizinellem Weingeist (0,832) = 1 : 116.

1. 63,9 g Lösung gaben 0,5531 g Rückstand. Löslichkeitsverhältnis 1 : 115.

2. 76,0 g Lösung gaben 0,6423 g Rückstand. Löslichkeitsverhältnis 1 : 117.

Von ammoniakalischem Weingeist hingegen sind etwa 240 Teile zur Lösung erforderlich:

1. 76 g Lösung gaben 0,318 g Rückstand. Löslichkeitsverhältnis 1 : 238.

2. 80,5 g Lösung gaben 0,326 g Rückstand. Löslichkeitsverhältnis 1 : 246.

Die Wirkung des Ammoniaks in wässeriger Lösung ist also der in alkoholischer entgegengesetzt. Zur Erklärung dieses Verhaltens wird man am besten von der Eigenschaft des Ammoniaks als Base ganz absehen. Die Hauptmengen des Ammoniaks sind in der wässerigen Lösung als NH_3-Molekeln enthalten und nur ein geringer Teil als Ammoniumhydroxyd, von dem wiederum nur ein Bruchteil in Ammoniumionen und Hydroxylionen dissoziiert ist. Die Beeinflussung der Lösungsfähigkeit des Wassers gegen Alkaloide wird also hauptsächlich den NH_3-Molekeln zuzuschreiben sein. In noch höherem Maße gilt das für die alkoholische Lösung. Man wird demnach das wässerige und das alkoholische Ammoniak einfach als ein Gemisch zweier Lösungsmittel betrachten können, von denen das eine Wasser bezw. Alkohol und das andere Ammoniak ist. Liegt nun die Lösungsfähigkeit des Ammoniaks für Alkaloide zwischen der des Alkohols und der des Wassers, so wird Ammoniak die Löslichkeit in Alkohol vermindern, die in Wasser erhöhen, ebenso wie sich eine Substanz, die in Chloroform leicht, in Alkohol mäßig und in Wasser sehr wenig löslich ist, in der Regel in einem Gemisch von Chloroform und Alkohol weniger leicht löst, als in Chloroform allein, in einem Gemisch von Alkohol und Wasser aber leichter als in Wasser.

Die Bestimmung der Löslichkeit der Alkaloide in Anilin, Pyridin, Piperidin und Diäthylamin wurde in folgender Weise ausgeführt: Das Alkaloid wurde mit einer zur Lösung unzureichenden Menge des Lösungsmittels mehrere Tage

in ein konstant auf 20⁰ gehaltenes Wasserbad gestellt und die Mischung sehr häufig geschüttelt. Hierauf wurde filtriert und aus einer gewogenen Menge des Filtrats das Lösungsmittel unter Einleiten von Wasserdampf abdestilliert. Das zurückbleibende Alkaloid wurde mit dem im Destillierkölbchen zurückgebliebenen Wasser auf ein bei 100⁰ getrocknetes und gewogenes Filter gespült und wieder bei 100⁰ getrocknet und gewogen. Da aber auch, wie hierbei ausdrücklich festgestellt wurde, die Löslichkeit der meisten Alkaloide in Wasser keineswegs zu vernachlässigen ist, so wurde die bei der letzten Filtration gewonnene wässerige Flüssigkeit in einem gewogenen Schälchen eingedampft und das Gewicht des Rückstandes festgestellt. Beide Wägungen zusammen geben das Gewicht des Alkaloids, das in dem abgewogenen Teile der bei 20⁰ gesättigten Lösung enthalten war. Die Genauigkeit der Resultate wurde durch mehrere Parallelversuche festgestellt, die niemals größere Abweichungen als 0,2% des gelösten Alkaloids, berechnet auf 100 Teile Lösungsmittel, ergaben. Beim Atropin und Kokain, die infolge ihrer Natur als Ester gegen das Erhitzen mit Alkalien empfindlich sind, wäre eine teilweise Zersetzung während des Abdestillierens des Lösungsmittels nicht ausgeschlossen, doch zeigte der Rückstand den Schmelzpunkt der reinen Alkaloide. Auch gaben die Parallelversuche in beiden Fällen gute Resultate. Die Menge der Lösung, die der Destillation unterworfen wurde, betrug im Mittel etwa 10 g, so daß das Abdestillieren schnell vonstatten ging. Der Rückstand, der zur Wägung gelangte, war, mit Ausnahme des Morphins, das schwach gelb gefärbt hinterblieb, rein weiß. Das Morphin gelangte in krystallwasserhaltigem Zustande, alle anderen Alkaloide wasserfrei zur Anwendung.

Die folgende Tabelle gibt an, wieviel Gewichtsteile der einzelnen Alkaloide von je 100 Gewichtsteilen der betreffenden Flüssigkeit bei 20⁰ gelöst werden.

	Anilin	Pyridin	Piperidin	Diäthylamin
Chinin	14,5	101	119	57
Cinchonin . .	1,6	1,4	3,5	1,3
Strychnin . .	20	1,5	0,7	1,7
Brucin	12	28	1	1,6
Morphin . . .	6,5	19	66	8
Narkotin . . .	25	2,3	1,7	0,4
Papaverin . .	29	8	1	0,4
Thebain . . .	30	9	2	0,7
Veratrin . . .	37	175	83	271
Cocain	76	80	56	36
Atropin . . .	34	73	114	67

Phytochemische Untersuchungen in der Familie der Araliaceae.

I. Saponinartige Glykoside aus den Blättern von Polyscias nodosa und Hedera helix.

Von A. W. van der Haar.

Vorläufige Mitteilung.

(Eingegangen den 18. VII. 1912.)

Es gibt in der Familie der Araliaceae mehrere, hauptsächlich ostindische Geschlechter und Arten, welche noch nicht oder nur vorläufig und mangelhaft untersucht sind; andererseits sind, wie bei *Hedera helix*, die öfter untersucht wurde, die Angaben darüber ungenau, und die wenigen erhaltenen Resultate stehen überdies ohne Zusammenhang da.

Meine vorläufige Mitteilung beabsichtigt, schon jetzt die wichtigsten Resultate einer größeren Arbeit wiederzugeben, welche aus verschiedenen Gründen noch nicht vollständig veröffentlicht werden kann. Sie soll nur den Teil enthalten, welcher einen Einblick gestattet in die Struktur der obengenannten saponinartigen Glykoside, und die Arbeitsweise beschreiben, nach welcher es mir möglich scheint, auch andere saponinartige Glykoside näher zu untersuchen und möglicherweise ihre Struktur aufzuklären. Von der Struktur der Saponine und Sapogenine ist noch sehr wenig bekannt; nur vereinzelte Saponine und Sapogenine sind krystallinisch erhalten worden.

Auch meine Arbeit ist noch nicht abgeschlossen, aber sie mag die Richtung angeben, in welcher weiter gearbeitet werden kann, bis es möglich sein wird, die Struktur der natürlich vorkommenden saponinartigen Glykoside aufzuklären.

Sehr wahrscheinlich haben die Saponine ähnliche Kernstruktur. Es gibt nur eine für Saponine charakteristische Reaktion, d. i. die violettrote Färbung, welche auftritt, wenn Saponine mit starker Schwefelsäure übergossen werden. Ich habe bei Hederin zeigen können, daß diese Reaktion nicht nur dem Hederagenin eigen ist, sondern auch einem flüchtigen terpenartigen Abbauprodukte zukommt, welches ich neben anderem bei der Destillation von α-Hederagenin mit reinem Zinkstaub im Wasserstoffstrome erhalten habe. Das mit Wasserdampf flüchtige Abbauprodukt

hat die Formel eines Sesquiterpens $C_{15}H_{24}$. Dieser Kohlenwasserstoff gibt die rotviolette Färbung, welche das Hederin und besonders das Hederagenin auszeichnet. Das andere, mit Wasserdampf nicht flüchtige Abbauprodukt, das wahrscheinlich die Formel $(C_5H_8)_n$ hat, ist geruchlos, und gibt die violette Färbung mit Schwefelsäure nicht, wohl aber nach der L i e b e r m a n n'schen Cholestolprobe, mit Eisessig und Schwefelsäure, eine grüne, dann eine indigoblaue Farbe, und mit Chloroform und Schwefelsäure zunächst eine violettblaue, dann eine mehr grüne Farbe. Das mit Wasserdampf flüchtige Abbauprodukt gibt mit Eisessig und Schwefelsäure eine rote, dann eine schön violette Farbe. Mit Chloroform und Schwefelsäure eine rotbraune, dann eine violettrote Färbung. Wird es mit Schwefelsäure ohne Verdünnungsmittel zusammengebracht, so entsteht eine rotbraune Farbe, welche bald vom Rande aus violett wird wie das ursprüngliche Hederin.

Die nähere Untersuchung dieser Kohlenwasserstoffe behalte ich mir vor.

Die Blätter von Polyscias nodosa.

Von der Untersuchung soll der pharmakologische und der mikroskopisch-botanische Teil hier nicht wiedergegeben werden; von dem chemischen Teil will ich nur hervorheben, daß in Polyscias eine Saponingruppe der Reihe $C_{22}H_{36}O_{10}$—$C_{25}H_{42}O_{10}$ vorkommt. Eines der Sapogenine möchte ich aber besprechen, nämlich das schön krystallinische P o l y s c i a s s a p o g e n i n, das, wie wir sehen werden, große Verwandtschaft zeigt mit dem krystallinischen Hederagenin.

Das krystallinische Polysciassapogenin.

Dieses Sapogenin wird neben amorphen Sapogeninen und neben d-Glykose, Arabinose und einer Spur Methylpentose erhalten bei der Hydrolyse des Gemisches der Polysciassaponine. Es krystallisiert schön rhombisch und hat einen Schmelzpunkt von 324° C. im R o t h'schen Apparat.

E l e m e n t a r a n a l y s e.

Die krystallwasserfreien Krystalle wurden bei 110° getrocknet. Die Verbrennung mit Luft und Kupferoxyd gab dieselben Resultate wie mit Sauerstoff und Kupferoxyd.

1. 0,1375 g Substanz gaben 0,3770 g CO_2 und 0,1299 g H_2O.
2. 0,1496 g Substanz gaben 0,4092 g CO_2 und 0,1393 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:	Berechnet für $C_{13}H_{22}O_2$:
C =	74,7	74,60	74,65	74,30
H =	10,5	10,36	10,43	10,48

Aus der Molekulargewichtsbestimmung mit dem Eykmanschen Depressimeter in Phenol (gefunden M = 439 und 429, im Mittel 434) geht hervor, daß die Formel verdoppelt werden muß, also:

$$C_{26}H_{44}O_4 \ (M = 420).$$

$$\alpha_D^{18} \text{ in Pyridin} = +\ 75{,}58^0.$$

Von den Eigenschaften will ich folgende hervorheben:

1. Es gibt die charakteristische Reaktion mit Schwefelsäure.

2. Es verhält sich wie ein höheres Lacton, indem es in alkoholischer Lösung mit alkoholischem Kali und Phenolphthalein titriert werden kann. Es stellte sich heraus, daß es sich verhielt wie eine Substanz mit einer Lactongruppe $\begin{matrix}-CO\\ |\\ -O.\end{matrix}$ Der nähere Beweis dafür ist, daß die Substanz, welche keine OH-Gruppen enthält, unlöslich ist beim Stehen mit gesättigter Bikarbonatlösung, ja sogar mit Normal-Kalilauge, also keine COOH-Gruppen enthält. Oxymethylgruppen konnte ich nach Zeisel nicht nachweisen. Es gelang mir nicht Acetyl- oder Benzoylverbindungen darzustellen. Wahrscheinlich enthält es keine Oxymethylengruppen, weil es mir nicht gelang, durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure und Bindung an Phloroglucin oder durch Erhitzen mit Resorcin und Salzsäure Formaldehyd abzuspalten. Die Bindung zweier O-Atome ist also nicht sichergestellt.

3. Das Sapogenin sublimiert bei höherer Temperatur, indem ein ganz leichtes, weißes Sublimat erhalten wird bei + 303° C. und 60 mm Druck, und ein kompakteres. Es tritt hierbei ein aromatischer, empyreumatischer Geruch auf. Je niedriger die Temperatur gehalten wird, um so mehr leichtes Sublimat erhält man.

Das leichte Sublimat schmolz bei 295° C. unscharf; das schwere bei + 303° C. Wurde letzteres umkrystallisiert, so war der Schmelzpunkt 327° C.

4. Es zeigt große Verwandtschaft mit dem α-Hederagenin, ist aber nicht identisch damit (siehe unten).

Das krystallinische Polysciassapogenin kann also geschrieben werden:

$$C_{25}H_{44}O_2\begin{matrix}\diagup CO\\ \quad |\\ \diagdown O\end{matrix}$$

Die Blätter von Hedera helix.

Die Blätter von *Hedera helix* sind oft Gegenstand der chemischen Untersuchung gewesen; die erhaltenen Resultate widersprechen

sich aber. Auch die letzte Untersuchung von H o u d a s[1]) führte zu keinem abschließenden Resultate, denn er hatte kein reines Glykosid in Händen. Da er auch als abgespaltenen Zucker Glykose angibt statt Arabinose, so kann seine Spaltungsformel nicht richtig sein.

Bei meiner Untersuchung stellte sich heraus, daß im Blatte in Wasser lösliche und in Wasser unlösliche Glykoside vorkommen, von denen letztere wieder bestehen aus nichtkrystallisierenden und aus krystallisierenden Produkten. Aus letzteren ist es mir gelungen ein reines Hederin in gut krystallisierender Form zu erhalten. H o u d a s (l. c.) gab seiner Substanz den Namen Hederin; ich schlage vor, das von mir aus diesem Gemische erhaltene Hederin α - H e d e r i n zu nennen. Die anderen Glykoside sind so weit studiert, daß ich das Aglucon daraus erhalten habe, und zwar als eine krystallinische Substanz; hierbei fand ich, daß sie völlig identisch ist mit dem α-Hederagenin aus α-Hederin. Auch die abgespaltenen Zucker des Glykosidgemisches sind qualitativ dieselben wie die des α-Hederins.

Das α-Hederin.

Um das α-Hederin aus dem farblosen Glykosidgemische rein zu erhalten, ist eine etwas umständliche Arbeitsweise notwendig; später will ich dies ausführlicher mitteilen, an dieser Stelle möchte ich nur hervorheben, daß ich das α-Hederin mit scharfem Schmelzpunkte von 256—257° erhalten habe. Das Hederin H o u d a s schmolz bei 248° C. Aber dieses Hederin ist noch, wie gesagt, ein Gemenge. Die Schwierigkeit der Reindarstellung beruht darauf, daß beim wiederholten Umkrystallisieren aus einem und demselben Lösungsmittel immer ein Gemisch auskrystallisiert mit nahezu konstantem Schmelzpunkte; man könnte geneigt sein, daraus zu schließen, man habe es jetzt mit einem Individuum zu tun. Das ist aber nicht richtig. Zuerst habe ich das Glykosid durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Aceton mit einem Schmelzpunkte + 235° C. bekommen (wie ältere Autoren und M e r c k's Index angeben). Dann fand ich durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol (wie H o u d a s l. c. angibt) das Glykosid mit dem von ihm angegebenen Schmelzpunkte 248° C. Ich bemerkte aber, daß der Schmelzpunkt nicht scharf war, immer trat einige Grade zuvor Sinterung ein. Wurde das Glykosid wieder aus Aceton umkrystallisiert, so war der Schmelzpunkt schwankend.

---

[1]) Comptes rendus 128 (1899), S. 1463.

Wenn ich nun das Glykosid mit Schmelzpunkt 248° wiederholt in Alkohol löste, und mit bestimmten Quantitäten Petroläther zum Krystallisieren brachte, gelang es mir allerdings mit ziemlichem Aufwand an Substanz ein Hederin abzutrennen mit dem scharfen Schmelzpunkte 256—257° C. Wurde das so erhaltene Hederin nun weiter aus verschiedenen Lösungsmitteln umkrystallisiert, so blieb der Schmelzpunkt konstant und schwankte nicht mehr. Ferner ließ ich das α-Hederin fraktioniert krystallisieren aus Methylalkohol mit steigenden Mengen Petroläther; die Fraktionen gaben alle den scharfen Schmelzpunkt 256—257° C. Nur die letzte Mutterlauge zur Trockne verdampft, gab nur noch einige Milligramme einer Substanz vom Schmelzpunkt 235° C. Wurden die Fraktionen nun entweder aus Methylalkohol mit Wasser oder aus Aethylalkohol mit Wasser oder aus Aceton mit Wasser oder in oben beschriebener Weise umkrystallisiert, so schwankte der Schmelzpunkt nicht und blieb scharf 256—257° C. im R o t h'schen Apparat.

Ich schloß daraus, daß jetzt ein chemisches Individuum vorlag. Das α-Hederin krystallisiert mit 2 Mol. Wasser. Das zweite Molekül entweicht erst bei $\pm$ 150° C.

Streitig ist es noch, ob das α-Hederin zu den Saponinen gerechnet werden kann, weil es in Wasser unlöslich ist, daher beim Schütteln nicht schäumt; da in Wasser unlöslich, kann auch die hämolytische Wirkung und die Wirkung auf Barytwasser nicht studiert werden. Doch ist zu bemerken, daß auch nicht alle Saponine mit Barytwasser niedergeschlagen werden, z. B. die reinen Polysciassaponine erst nach sehr langer Einwirkung, oder auch nicht alle hämolytische Wirkung ausüben.

Als Hauptcharakter der Saponine wird meist das Schäumen beim Schütteln mit Wasser betrachtet. Das tut das α-Hederin nicht. Aber ich muß doch bemerken, daß das in dieser Form kein Charakteristikum ist, denn wird die Lösung in Alkohol in viel Wasser gegossen, dann schäumt die trübe Flüssigkeit stark beim Schütteln. Nur nicht aus diesem Grunde, sondern auch aus folgenden Gründen, schließe ich, daß das α-Hederin ein Saponin ist.

1. Wie aus der Untersuchung folgt, ist das α-Hederagenin bei der Hydrolyse erhalten, chemisch sehr verwandt mit dem krystallinischen Polysciassapogenin, und die beiderseits erhaltenen Zucker sind nicht wesentlich verschieden.

2. Schäumen die anderen Hederaglykoside beim Schütteln in Wasser. Dieselben haben ja dasselbe Aglucon und qualitativ dieselben Zucker.

3. α-Hederin gibt die charakteristische Saponinreaktion mit Schwefelsäure.

Elementaranalyse des α-Hederins.

Die Verbrennung mit Luft und Kupferoxyd gibt zu niedrige Werte. Daher wurde verbrannt mit Kupferoxyd im Sauerstoffstrome. Der Wassergehalt, beim Trocknen bei ± 160° C. = 5,55%.

Das krystallwasserhaltige α-Hederin wurde analysiert, und das Krystallwasser in Rechnung gebracht und die erhaltenen Daten auf wasserfreie Substanz berechnet:

1. 0,2088 g Substanz gaben 0,4905 g CO_2 und 0,1725 g H_2O.
2. 0,1663 g Substanz gaben 0,3865 g CO_2 und 0,1370 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:	Berechnet für $C_{42}H_{66}O_{11}$:
C =	67,80	67,15	67,48	67,56
H =	9,05	9,036	9,043	8,84

Zu dieser Formel $C_{42}H_{66}O_{11}$ für das wasserfreie α-Hederin bin ich gekommen nicht nur aus den erhaltenen Zahlen der Elementaranalyse, sondern ich habe auch die ganze Spaltungsformel mit herangezogen, indem ich fand, daß α-Hederagenin, Arabinose und Methylpentose in äquimolekularen Mengen bei der Hydrolyse gebildet werden.

Später komme ich darauf ausführlicher zurück.

Das Molekulargewicht, bestimmt nach der Siedepunktmethode in Alkohol in dem sehr genau arbeitenden Smits'schen Apparate[1]) (von der Technischen Hochschule in Delft verbessert) gab M = 690. Die Formel $C_{42}H_{66}O_{11}$ fordert 746.

Houdas (l. c.) gab an $C_{64}H_{101}O_{19}$ und für M = 1150 nach der Siedepunktsmethode. Er hat wahrscheinlich einen weniger genauen Apparat benutzt.

α_D^{10} fand ich = + 9,68° C. in Alkohol.

Houdas gab an für sein Gemisch α_D^{22} = + 16,27° C.

Acetylverbindung des α-Hederins.

Bei der Acetylbestimmung in dem erhaltenen Acetylprodukte fand ich nach der Destillationsmethode mit Phosphorsäure fünf Acetylgruppen. α-Hederin enthält also fünf OH-Gruppen.

Bei der Bestimmung der Oxymethylgruppe nach Zeisel's Methode fand ich ein OCH_3.

---

[1]) Smits, Chemisch Weekblad, 7. Mai 1904, S. 469.

Das krystallwasserhaltige α-Hederin kann also geschrieben werden:

$$C_{30}H_{42}O_5(OH)_5 . OCH_3 + 2\,H_2O.$$

Spaltungsanalyse.

α-Hederin spaltet sich bei der Hydrolyse mit 4%iger Schwefelsäure sehr schwer, und es scheint, daß zwischen den Inversionsprodukten und dem α-Hederin eine Art Gleichgewicht eintritt. Die völlige Hydrolyse ist fast nicht zu Ende zuführen, wenn man nach sechsstündigem Kochen die entstandenen Zucker nicht durch Filtration entfernt und von neuem verdünnte Schwefelsäure (4—5%ig) zusetzt und wiederum + 6 Stunden auf der Asbestpappe kocht.

Wie später ausführlicher berichtet wird, findet die Spaltung in der Weise statt, daß äquimolekulare Quantitäten α-Hederagenin, Arabinose und eine Methylpentose entstehen.

Das α-Hederagenin.

Die Verbrennung mittels Luft und Kupferoxyd gab zu niedrige Werte. Daher wurde mit Sauerstoff und Kupferoxyd verbrannt. Es ist krystallwasserfrei. Bei der Analyse gab es, getrocknet bei 110°, folgende Werte:

1. 0,1635 g α-Hederagenin gaben 0,45900 g CO_2 und 0,153 g H_2O.
2. 0,1715 g α-Hederagenin gaben 0,48025 g CO_2 und 0,156 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:	Berechnet für $C_{31}H_{50}O_4$:
C =	76,57	76,37	76,47	76,54
H =	10,39	10,11	10,255	10,29

Das Molekulargewicht im Smits'schen Apparat (l. c.) in absolutem Alkohol fand ich M = 416. Die Formel $C_{31}H_{50}O_4$ verlangt 486. Aus der Molekulargewichtsbestimmung und aus anderen Gründen wurde es klar, daß die aus der Analyse erhaltene empyrische Formel mit 4 und nicht mit 3 oder 5 zu multiplizieren ist.

α_D^9 fand ich = + 81,2 im 1 dm-Rohr in Pyridin, im Halbschattenapparat.

Man kann also folgende Spaltungsformel aufstellen:

$$\underset{\alpha\text{-Hederin}}{C_{42}H_{66}O_{11}} + 3H_2O = \underset{\alpha\text{-Hederagenin}}{C_{31}H_{50}O_4} + \underset{\text{Arabinose}}{C_5H_{10}O_5} + \underset{\text{Methylpentose.}}{C_6H_{12}O_5}$$

Vergleichen wir jetzt in einer Uebersichtstabelle die Forderungen, die diese Spaltungsformel stellt, neben dem, was ich experimentell gefunden habe:

	Gefunden	Berechnet
$C_{42}H_{66}O_{11}$ (wasserfreies α-Hederin)	C = 67,48% H = 9,043% Mol.-Gew. = 690	C = 67,58% H = 8,84% Mol.-Gew. = 746
$C_{31}H_{50}O_4$ (α-Hederagenin)	C = 76,47% H = 10,36% Mol.-Gew. = 416.	C = 76,54% H = 10,29% Mol.-Gew. = 486
	Nach der Gewichtsanalyse = 65,8% des α-Hederins	65,2%
$C_5H_{10}O_5$ (Arabinose)	19% des α-Hederins	19,5%
$C_6H_{12}O_5$ (Methylpentose)	19% des α-Hederins	21,2%

Eigenschaften des α-Hederagenins.

Der Schmelzpunkt im Roth'schen Apparat ist 325—326°. Die Krystalle sind schön ausgebildet, rhombisch. Sie geben die charakteristische Schwefelsäurereaktion schön. Die Substanz verhält sich wie das krystallinische Polysciassapogenin. Sie sublimiert bei höherer Temperatur, wie auch Houdas (l. c.) angegeben hat. Aus der Acetylierung und Benzoylierung geht hervor, daß sie zwei OH-Gruppen enthält. Bei dem Acetylprodukt ist eine Acetylgruppe weniger fest gebunden wie die andere. Die Substanz enthält keine Oxymethylgruppen. Aus der Titration in alkoholischer Lösung mit alkoholischem Kali und Phenolphthaleïn geht hervor, daß die Substanz sich verhält wie eine mit einer Lactongruppe. Auch aus der Kaliumbestimmung in dem erhaltenen krystallinischen Kaliumsalz geht eine Lactongruppe hervor. Daß die Substanz höchstwahrscheinlich keine Karboxylgruppe, sondern eine Lactongruppe enthält, geht hieraus hervor, daß Natriumbikarbonatlösung während 24 Stunden, mit dem Benzoyl- und mit dem Acetylprodukt beiseite gestellt, nichts von dem Produkt löste. Wurden die beiden Produkte mit Normalkalilauge übergossen, so löste sich in 24 Stunden nur eine sehr geringe Spur. Auch das α-Hederagenin war unlöslich in gesättigtem Bikarbonat. Normal-KOH löste eine verschwindende Spur. Höchstwahrscheinlich ist also auch hier eine Karboxylgruppe ausgeschlossen und kann auf eine Lactongruppe geschlossen werden. Weiter wurde noch ein krystallinisches Natriumsalz dargestellt.

Kurz will ich darauf hinweisen, daß ich das Hederagenin aus den anderen, in Wasser unlöslichen Glykosiden von *Hedera helix* für identisch erklären konnte mit dem α-Hederagenin. Ich gebe im folgenden die gefundenen Daten, worauf dieser Schluß beruht, in einer Tabelle wieder. Das krystallinische Polysciassapogenin möge übersichtshalber daneben gestellt werden:

α-Hederagenin	Hederagenin der anderen Hedera-Glykoside	Krystallinisches Polysciassapogenin
C = 76,47% H = 10,255% } $C_{31}H_{50}O_4$	C = 76,44% H = 10,20% } $C_{31}H_{50}O_4$	C = 74,65% H = 0,42% } $C_{26}H_{41}O_4$
Gefunden M = 416 nach der Siedepunktsmethode	Gefunden M = 363 idem	Gefunden M = 434 nach Eykman in Phenol
α_D^{9} in Pyridin = + 81,2	α_D^{9} in Pyridin = + 81,4	α_D^{18} in Pyridin = + 75,58
Schmp. 325—326°	Schmp. 325—326°	Schmp. 324°
Ist ein Lakton, mit einer Laktongruppe	idem	idem
Sublimiert	idem	idem
Rhombische Prismen mit Macrodoma	idem	idem
Wird geschrieben $C_{30}H_{48}$ (—OH, —CO, —OH, —O—)	Wird geschrieben $C_{30}H_{48}$ (—OH, —CO, —OH, —O—)	Wird geschrieben $C_{25}H_{41}O_2$—CO, —O—

Abbauprodukte des α-Hederagenins.

Block[1]) hat darauf hingewiesen, daß beim Destillieren mit Zinkstaub sich ein Gas entwickelt, das mit schwach blauer Flamme brennt, während sich im vorderen Teile des Rohres eine dickflüssige Masse ansammelt, die ölartig ist, einen an Petroleum erinnernden Geruch besitzt und in alkoholischer Lösung fluoresziert.

Weiter reichen die Angaben Block's nicht, auch nicht in welchem Gase er destilliert hat; wahrscheinlich war es in Luft.

Daß im Wasserstoffstrome, mit dem ich arbeitete, ein brennbares Gas, das dann wohl Kohlenoxyd sein wird, sich entwickelt,

[1]) Arch. d. Pharm. 1888, Bd. 226, S. 953.

habe ich nicht beobachten können. Ich beobachtete eine Ansammlung von etwas Wasser, von einer dünneren Flüssigkeit und nachher einer dickeren; beide waren ölig, letztere von grüngelber Fluoreszenz. Die Ausbeute war ziemlich gut. Ich setzte die Erhitzung in dem Sandbade aus einer Retorte solange fort, bis nichts oder fast gar nichts mehr überdestillierte. Ich erhitzte als Kontrollprobe den Zinkstaub im H_2-Strome genau in derselben Weise. Es destillierte etwas Wasser über. Die Erhitzung wurde fortgesetzt, bis sich kein Wasseranflug mehr im Retortenhalse befand. Die Masse wurde etwas abkühlen gelassen, aus der Retorte genommen, noch heiß mit $^1/_8$ Gewichtsteil α-Hederagenin gemischt, und die Erhitzung im H_2-Strome wieder in Gang gesetzt. Es destillierte wieder etwas Wasser in den Retortenhals, bald destillierte auch das Oel. Zur völligen Aufschließung des Moleküls scheint also Wasserstoff notwendig. Führte ich die Destillation im trockenen Kohlensäurestrome aus, so bekam ich eine schlechte Ausbeute. Sehr wahrscheinlich nehmen also Zinkstaub und Wasserstoff beide an der Reduktion teil. Wir wissen ja, daß CO_2 im allgemeinen hemmend, H_2 fördernd wirkt.

Das α-Hederagenin ist besonders widerstandsfähig Oxydationen gegenüber.

Das überdestillierte Oel wurde gesammelt. Es war eine grüngelbe, fluoreszierende, mehr oder weniger dicke Flüssigkeit. Der Geruch ist nicht vorwiegend petroleumartig, sondern mehr terpenartig-empyreumatisch, etwas an Bernsteinöl erinnernd.

Es gelang mir eine Trennung des erhaltenen Produktes auszuführen mittels Wasserdampfdestillation. Ein Teil destillierte, mit dem charakteristischen Geruche, mit Wasserdampf als ein dünnflüssiges, schwach gelbgefärbtes Oel über. Die Destillation wurde fortgesetzt bis das Destillat geruchlos war. Im Kolben blieb eine halbfeste Masse, welche geruchlos und braungelb war.

Das überdestillierte Oel wurde vom Wasser getrennt und dann getrocknet. Es fluoreszierte nicht. Die Substanz im Kolben wurde in Aether gelöst. Nach Abdunstung des Aethers blieb eine braungelbe, zähe, geruchlose Substanz zurück, welche nicht zur Krystallisation zu bringen war.

Beide Substanzen unterscheiden sich durch die Liebermann'sche Cholestolprobe und die Schwefelsäurereaktion scharf voneinander, wie ich schon im Anfange dieser Mitteilung hervorgehoben habe.

In der mit Wasserdampf flüchtigen Substanz tritt die Saponinreaktion mit Schwefelsäure auf.

Sie unterscheiden sich noch in der Farbenreaktion mit Salzsäure. Wird in die ätherische Lösung des flüchtigen Produktes HCl-Gas eingeleitet, so entsteht eine dunkelrote Farbe. Das nicht mit Wasserdampf Flüchtige gibt dabei eine grüne Farbe. Es gelang mir aus beiden Verbindungen nicht krystallinische Salzsäureverbindungen zu erhalten unter Einhaltung der Arbeitsweise wie bei dem Cadinen und anderen Kohlenwasserstoffen. Sie geben beide nur flüssige Produkte.

Beide addieren stark Brom, enthalten also doppelte Bindungen. Das leichte Oel gab flüssige Produkte, das andere ein festes Brom-Produkt, das ich noch nicht deutlich krystallinisch erhalten habe.

Der Brechungsindex von dem leicht flüchtigen Oele ist bei $13^0 = 1,5303$.

Der Brechungsindex von dem schwer flüchtigen Oele ist bei $24,5^0 = 1,5500$.

Der Siedepunkt von dem leicht flüchtigen Oele unter Atmosphärendruck, im H_2-Strome bestimmt, schwankt in ziemlich engen Grenzen: $\pm$ 245—255° C.

Zusammensetzung des mit Wasserdampf flüchtigen Oeles.

In geschlossenen Röhrchen abgewogen, wurde mit der nötigen Vorsicht mit Sauerstoff und Kupferoxyd verbrannt:

1. 0,1070 g Substanz gaben 0,3470 g CO_2 und 0,107 g H_2O.
2. 0,1604 g Substanz gaben 0,5215 g CO_2 und 0,160 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.	Im Mittel:	Berechnet für C_5H_8:
C =	88,45	88,65	88,55	88,235
H =	11,13	11,10	11,12	11,765

Obschon die H_2-Bestimmungen etwas zu niedrig ausfallen, ist die Uebereinstimmung groß genug, um auf die empirische Formel C_5H_8 zu schließen. Die Molekulargewichtsbestimmung nach der Gefrierpunktsmethode in Benzol ergab 205,4. Für $3\,C_5H_8$ wird berechnet 204.

Das mit Wasserdampf flüchtige Abbauprodukt ist also ein Kohlenwasserstoff der Formel $C_{15}H_{24}$ und nach den Eigenschaften ein Sesquiterpen.

Zu untersuchen ist noch, ob es ein Gemenge oder eine reine Substanz ist.

Das α_D in 1,5%iger Lösung in 1 dm-Rohr im Halbschattenapparat ist Null oder nahezu Null. Die Substanz ist also optisch inaktiv oder ist ein razemisches Gemisch.

Zusammensetzung des mit Wasserdampf nicht flüchtigen Abbauproduktes.

Die ätherische Lösung wurde mittels Tierkohle soweit entfärbt, daß eine gelbe halbfeste Substanz erhalten wurde, deren Fluoreszenz durch die Behandlung etwas abgeschwächt war.

Obschon ich aus dem Aussehen schon schließen konnte, daß die Substanz noch nicht völlig rein war, habe ich es doch nicht unterlassen einige Analysen zu machen.

Die erste Analyse betrifft die Substanz ohne Entfärbung, die zweite nach Entfärbung.

Auch geschah hier die Verbrennung mit Sauerstoff und Kupferoxyd.

1. 0,183 g Substanz gaben 0,5895 g CO_2 und 0,1780 g H_2O.
2. 0,170 g Substanz gaben 0,5460 g CO_2 und 0,1685 g H_2O.

In Prozenten:

	1.	2.
C =	87,86	87,65
H =	10,81	11,02

Die Substanz ist also noch mit $\pm$ 1% O verunreinigt. Sie ist wohl als ein Kohlenwasserstoff zu betrachten, und die Daten liegen nahe bei C_5H_8. Wahrscheinlich ist die Substanz ein Polymeres von C_5H_8, denn das Molekulargewicht, wie oben bestimmt, war 318. Für $(C_5H_8)_5 = C_{25}H_{40}$ wird berechnet 340. Aber sichergestellt ist letzteres noch keineswegs. Die Substanz ist optisch inaktiv oder fast inaktiv in 3,655%iger Lösung.

Die beiden oben erhaltenen Substanzen sind also mit Sauerstoff verbunden zu dem zwei OH- und eine Lactongruppe enthaltenden rechtsdrehenden α-Hederagenin.

Das Material von *Polyscias nodosa* verdanke ich Herrn Prof. Dr. Wefers Bettink in Utrecht und Herrn Dr. W. G. Boorsma in Buitenzorg, wofür ich beiden Herren meinen herzlichen Dank ausspreche.

Utrecht (Holland), Juli 1912.

Laboratorium der Handelsgesellschaft Niederländischer Apotheker.

Mitteilungen aus der pharmazeutischen Abteilung
des chemischen Instituts der Kgl. Universität Münster i. W.

Beitrag zur Kenntnis des Aethers.

Von Georg Kaßner.

(Eingegangen den 20. VII. 1912.)

Im Januar d. J. fand in einem hiesigen Universitätsinstitut eine Aetherexplosion statt, durch die ein jüngerer Gelehrter verletzt wurde.

Der Fall ereignete sich bei Anstellung des Dumas'schen Versuches behufs Ermittelung der Dampfdichte bez. des Molekulargewichtes, wobei als Uebungsmaterial Aether diente, welcher zu demselben Zwecke schon seit vielen Jahren benutzt wurde.

Die etwa $^1/_8$—$^1/_{10}$ Liter Raum enthaltenden dünnwandigen, in eine Glaskapillare ausgezogenen Glaskölbchen werden bekanntlich durch Anwärmen und dann Einsaugenlassen der zu dem Versuch dienenden Flüssigkeit, in unserem Falle also Aether, mit einer kleinen Menge derselben versehen und im Wasserbade so lange bei einer etwas über dem Siedepunkt der Flüssigkeit liegenden Temperatur erhitzt, bis der ganze Kolbenraum nur noch mit dem Dampfe der Flüssigkeit erfüllt ist, worauf die Kapillare zugeschmolzen wird.

Nach Mitteilung des Verletzten ereignete sich nun die Explosion während der Vornahme der Verdampfung, und sei es gänzlich ausgeschlossen, daß etwa durch eine Art lokaler Ueberhitzung des Glaskolbens an einer Stelle mit direkter Flamme ein noch im Kolben befindliches Gemisch von Aetherdampf und Luft, wie es im Anfange des Siedens ja vorhanden ist, zur Entzündung und damit zur Explosion gebracht sein konnte.

Die Explosion müsse vielmehr auf einen anderen, dem Experimentator bisher unbekannten Umstand zurückzuführen sein, wobei noch hervorgehoben werden möchte, daß es bei Anstellung des Versuches aufgefallen sei, wie im Gegensatz zu früheren Ausführungen sich der Aether nur widerwillig und langsam durch die Kapillare einsaugen ließ.

Die hier gegebene Schilderung brachte mich auf die Vermutung, daß die Explosion in letzter Linie auf ein im Aether enthaltenes Peroxyd zurückzuführen sei, und dies um so mehr, als

der betreffende Aether lange Zeit in der Aufbewahrungsflasche mit viel Luft in Berührung gestanden hatte. Er bildete den letzten Rest eines größeren Vorrats, welcher in seiner Hauptmenge schon vor längerer Zeit verbraucht worden war.

Da mir daran lag, den Fall — soweit es möglich war — aufzuklären, ließ ich mir den noch vorhandenen Bestand, welcher aus dem dadurch leergewordenen Aufbewahrungsgefäß (*B*) in eine kleine Flasche (*A*) abgefüllt worden war, zur Untersuchung geben. Er betrug etwa 100 ccm. In die größere Vorratsflasche (*B*) war inzwischen wieder frisch bezogener Aether bis nahe zum Stopfen eingefüllt worden. Ich bemerke noch, daß ursprünglich in das Standgefäß mit Aether einige Stücke Natriummetall eingebracht worden waren. Der Wirkung desselben war seinerzeit auch der kleine noch verbliebene Rest in Flasche *A* ausgesetzt gewesen.

Gegenwärtig aber war das Natrium in der Vorratsflasche verschwunden; an seiner Stelle fanden sich einige gelbbräunliche Massen und auf dem Boden floß beim Schrägstellen der Flasche eine fast farblose, sirupdicke, wässerige Flüssigkeit, welche wesentlich aus Natronlauge bestand.

Ehe ich auf die Resultate der eigenen Untersuchung eingehe, möchte ich kurz einige in der Literatur verzeichnete Fälle von Aetherexplosionen anführen.

So berichtete Ed. Schaer[1]) über eine Reihe solcher und erwähnte als Ursache der Erscheinung einen sehr hohen Gehalt der betreffenden Aethersorte an Wasserstoffsuperoxyd. Die Explosion trat jedesmal ein, wenn dieser Aether zur Extraktion fettführender Drogen und dergleichen benutzt wurde.

Ueber eine in der Landwirtschaftlichen Versuchsstation zu Münster im Jahre 1889 stattgefundene Aetherexplosion berichtete J. König[2]). Es wurde hier, um die Ursache der Unregelmäßigkeiten bei Fettextraktionen festzustellen, der Rest des betreffenden Aethers aus dem im Keller aufbewahrten Vorratsballon (etwa 500 ccm) von dem ersten Assistenten wie üblich aus dem Wasserbade abdestilliert und der hier verbleibende schwerer flüchtige Rückstand von etwa 3 ccm aus einem kleinen Siedekölbchen fraktioniert. Die Hälfte desselben ging zwischen 40 und 50° C. über, worauf das Thermometer rasch auf 100° C. stieg. „Es bildeten sich weiße Dämpfe und als das Thermometer etwa 103° C. erreicht

[1]) Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmazie und Toxikologie von Beckurts 1889. S. 268.

[2]) Die landwirtschaftlichen Versuchsstationen 37, S. 1–7, 1890.

hatte und noch ca. 1 ccm flüssiger Rückstand im Kölbchen war, explodierte der Inhalt mit starkem Knall und solcher Heftigkeit, daß die staubartigen Glassplitterchen des Kölbchens im ganzen Laboratorium herumflogen."

Es ist bei dem von J. König beschriebenen Falle ebenso wie in dem durch Ed. Schaer[1]) berichteten bemerkenswert, daß sich die Explosionen immer erst nach höherer Erhitzung des Rückstandes ereigneten. Auch wird von dem Letztgenannten hervorgehoben, daß der Aether Wasserstoffsuperoxyd enthielt. Beide konstatierten außerdem eine stark saure Reaktion ihres Aethers und in den Verdunstungsrückständen einen scharfen, stechenden Geruch.

Ich selbst hatte vor mehr als 20 Jahren einmal eine äußerst lebhafte Explosion erlebt, als ich in einem Soxhlet'schen Apparat Getreideabfälle, wie z. B. Kleie von Hafer, Poliermehl von Hirse und dergleichen mit Aether extrahierte, um den Fettgehalt dieser Materialien zu bestimmen. Nachdem das Extraktionsmittel, der Aether, aus der ätherischen Fettlösung abdestilliert war, ließ ich das offene Kölbchen mit dem Destillationsrückstand noch einige Zeit nach Wegnahme des Kühlers im Wasserbad, um auf diese Weise ein rascheres Trocknen zu bewirken.

Kaum hatte ich das Ganze hergerichtet und kaum war ich von dem Platze weggetreten, als eine Explosion erfolgte, durch welche der Boden des eisernen Wasserbades nach unten durchgeschlagen und andererseits ein Teil der Vorrichtung, Wasser etc. senkrecht an die Zimmerdecke geschleudert wurde.

Offenbar war hier das im Aether vorhandene Peroxyd zunächst von dem vegetabilischen Fett zurückgehalten worden, um dann nach Erreichung höherer Temperatur, nämlich der Siedetemperatur des Wassers gegenüber der Destillationstemperatur des Aethers, plötzlich zu zerfallen.

Um nun in etwa zu ermitteln, welche Ursache der diesjährigen Aetherexplosion zugrunde lag, wurden zunächst die Inhalte der beiden Flaschen *A* und *B* nach den Vorschriften des D. A.-B. 5 in den wichtigsten Punkten geprüft.

Der Aether in der großen Flasche (*B*) erwies sich als neutral, gab mit Jodkaliumlösung innerhalb einiger Stunden kaum eine Färbung, mit Kaliumhydrat innerhalb weniger Stunden keine Färbung, dagegen nach 24 Stunden eine starke Braunfärbung des Alkalis.

---

[1]) Archiv der Pharmazie 1887, Bd. 25, Heft 14.

Mit Neßler's Reagens geschüttelt, gab derselbe Aether eine schwache, weißliche Opaleszenz; erst nach mehreren Stunden bildete sich ein Niederschlag. Der Inhalt dieser Flasche *B* war, wie schon hervorgehoben, frisch bezogen und erwies sich im allgemeinen nach obigem bis auf schwache Spuren von Verunreinigungen einwandsfrei.

Seine Prüfung erfolgte wesentlich aus dem Grunde, um den Unterschied zwischen ihm und dem Inhalte der kleinen Flasche (*A*) festzustellen. Die beobachteten Spuren verunreinigender Stoffe dürften wohl als Restbeträge des vohrer vorhandenen und in die Flasche *A* abgegossenen Aethers anzusehen sein.

Der Aether in der kleinen Flasche *A* zeigte schwach saure Reaktion, wozu indessen zu bemerken ist, daß diese Säure nur in der Zeit nach dem Abgießen aus der großen Flasche entstanden sein konnte, also in der Zeit von Januar bis März d. J., da ja der Vorrat früher über zerflossenem, ursprünglich aus Natriummetall entstandenen Natriumhydrat gestanden hatte.

Mit Jodkaliumlösung entstand sofortige schwache Gelbfärbung. Kaliumhydrat färbte sich nach fünf Stunden schwach braun, besonders an den Rändern der Stücke.

Mit Neßler's Reagens geschüttelt, gab dieser Aether sofort eine dicke, weißlich gelbe Fällung.

Nach diesen Befunden ist zunächst zu sagen, daß der Aether in der kleinen Flasche, welcher die Explosion hervorgerufen hatte — ich nenne ihn von jetzt ab kurz Aether *A* —, zunächst durch seine starke Reaktion mit Neßler's Reagens gekennzeichnet war, eine Reaktion, welche bekanntlich hauptsächlich durch Vinylalkohol veranlaßt wird. Viel weniger deutlich offenbarte sich der Gehalt an einer sauerstoffreichen Substanz, einem Peroxyd, da die Färbung mit Jodkaliumlösung nicht allzu stark war.

Und doch ist ein solches unzweifelhaft vorhanden und sicher auch die Ursache der Explosion gewesen.

Sehr viel mehr Peroxyd enthielt ein in halbgefüllter Flasche stehen gebliebener Aether des Laboratoriums der pharmazeutischen Abteilung, welcher starke Jodabscheidung aus Jodkalium hervorrief, so stark sauer reagierte, daß schon ein in seinen Luftraum hineingehaltenes Stück blauen Lackmuspapieres rot gefärbt wurde und allerdings auch mit Neßler's Reagens noch intensiver reagierte, d. h. sofort einen rötlichen, später grau werdenden Niederschlag[1]) lieferte.

---

[1]) Eine Reaktion, welche in diesem Falle aber nicht eindeutig ist, da z. B. Wasserstoffsuperoxyd schon allein das Neßler'sche Reagens rötlich färbt.

In diesem letzteren Aether gelang es mir auch, das darin enthaltene Peroxyd durch eine lebhafte Gasentwickelung nachzuweisen, welche mit Wasser angeschlämmtes Bleidioxyd darin hervorrief. Das entwickelte Gas ist zweifellos nichts anderes als Sauerstoff, wie es z. B. auch durch Bleidioxyd aus Wasserstoffsuperoxyd freigemacht wird.

Der gefährliche Aether *A* aber gab mit Bleidioxyd keine Gasentwickelung.

Somit kann man zunächst schon sagen, daß der letztere, wenn er ein Peroxyd enthält, jedenfalls kein Wasserstoffperoxyd enthält. Auch der unter Beobachtung großer Vorsicht erhaltene Destillationsrückstand, gewonnen nach Abdestillieren von acht Zehntel des Aethervolumens, ließ mit durch Wasser angeschlämmtem Bleidioxyd kaum eine schwache Gasentwickelung erkennen.

Vergleicht man die Umstände, unter denen die früher berichteten Fälle von Aetherexplosionen sich ereigneten, mit denen bei dem hiesigen Ereignis in diesem Jahre, so fällt zunächst auf, daß in den früheren Fällen der Aether stets sauer reagierte, daß er ferner einen scharfen, stechenden Geruch beim Verdunsten der letzten Anteile erkennen ließ, und daß in ihm wiederholt Wasserstoffsuperoxyd nachgewiesen worden war (Schaer). Der zum Gegenstand vorliegender Arbeit gemachte Aether *A* war dagegen frei von diesen Merkmalen bez. zeigte sie nur spurenweise.

Dieser Unterschied muß auffallen und läßt vermuten, daß es außer den von den genannten Forschern ermittelten oder zur Erklärung herangezogenen Ursachen für eine Explosion auch noch andere geben dürfte.

Schaltet man nun die Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd ziemlich aus, so bleibt immer noch die Möglichkeit der Anwesenheit eines organischen Peroxyds, etwa des Körpers $(C_2H_5)_2O_2$.

Für die Gegenwart eines derartigen Peroxyds spricht eine Beobachtung, welche ich nur einmal machte, welche aber in sechs anderen Versuchen nicht mehr wieder konstatiert werden konnte.

Als ich nämlich in Nachahmung des im Physikalischen Institut vorgenommenen Versuchs ca. 15 ccm des inkriminierten Aethers *A* im offenen Reagenzglas mit kleiner Flamme verdampfte, trat plötzlich, als der Inhalt der siedenden Flüssigkeit auf etwa ein Achtel zusammengeschrumpft war, eine Verpuffung des Restes ein, welcher auf diese Weise mit einem Male aus dem Glase verschwunden war, eine Erscheinung, welche durchaus nicht mit dem Stoßen einer siedenden Flüssigkeit bei eintretendem Siedeverzug zu verwechseln war.

Dieses Verhalten des Destillationsrückstandes kann man in Vergleich ziehen mit dem Verhalten des von Bayer und Villiger[1]) aus Diäthylsulfat und Hydroperoxyd (von 12 Gew.-pCt.) unter portionsweisem Zusatz von 50%iger Kalilauge bei nicht über 20° C. dargestellten und in seinen Eigenschaften beschriebenen Diäthylperoxyds. Die von diesen Autoren durch mehrmaliges Fraktionieren gewonnene Verbindung siedet bei 65° C. (Der Vorlauf ging bei 58—63°, der Nachlauf bei 64—67° über.) In chemischer Beziehung ist es ganz inaktiv und gleicht bei oberflächlicher Betrachtung einem Aether. „Niemand würde auf den Gedanken kommen, ein Peroxyd unter den Händen zu haben, wenn er nicht durch die lebhafte Verbrennung desselben aufmerksam gemacht würde." „Angesäuerte Jodkaliumlösung wird nicht verändert, erst bei längerem Stehen tritt eine allmählich zunehmende Jodabscheidung ein." Interessant ist ferner, was Bayer und Villiger über die Verbrennungserscheinungen des Diäthylperoxyds sagen. „Bringt man die Kugel eines auf 250° erwärmten Thermometers in die Nähe der Flüssigkeit, so entzündet sich dieselbe und brennt mit einer hohen, leuchtenden Flamme ab." „Nähert man in einer Kohlensäureatmosphäre der Flüssigkeit einen heißen Kupferdraht einen Augenblick, so verschwindet dieselbe nach der Entfernung des Drahtes sehr schnell ohne Geräusch, ohne Lichtentwickelung und ohne ins Sieden zu geraten, was einen fast zauberhaften Eindruck macht. Es ist dies offenbar eine langsame Explosion usw."

Es wird auch hervorgehoben, daß bei dieser inneren Verbrennung eine große Menge Formaldehyd entsteht. Hierzu muß ich bemerken, daß auch in dem von mir vorgenommenen Versuch mit dem inkriminierten Aether *A* nach dem plötzlichen Verschwinden des oben erwähnten Destillationsrestes ein starker Aldehydgeruch wahrgenommen wurde, obgleich der Aether sonst bei normal verlaufender Destillation kaum Aldehyd erkennen ließ. Wie Bayer und Villiger noch anführen sind im Gemenge mit Sauerstoff die Dämpfe des Diäthylperoxyds sehr explosiv und detonieren stärker als Knallgas.

Schließlich wird in der genannten Arbeit hervorgehoben, daß es nicht gelang, die Substanz weder beim Ueberhitzen der Dämpfe, noch beim Schlag mit dem Hammer, mit und ohne Knallsilber zum Explodieren zu bringen.

„Damit soll aber nicht gesagt sein, daß diese anscheinend so harmlose Substanz nicht unter Umständen sehr gefährlich werden

[1]) Ber. d. d. chem. Gesellsch. 1900, **33**, 3387—93.

kann." Ausdrücklich lehnen die Verfasser jede Verantwortung für einen etwaigen Unglücksfall ab.

Die quantitative Bestimmung der Verbindung wurde von ihnen durch Messen des zu seiner Reduktion zu Alkohol erforderlichen Wasserstoffs bestimmt.

Soweit die Mitteilungen über das Diäthylperoxyd.

Es entsteht nun die Frage, ob gerade dieser Körper in dem fraglichen Aether enthalten gewesen ist oder sich überhaupt in Aether spontan bilden kann und ob nicht vielmehr Hydroperoxyd oder Derivate desselben, wie Aethylhydroperoxyd $C_2H_5O.OH$, nur allein in Betracht[1]) kommen.

Es ist ja nun allerdings richtig, daß das vorhandene kleine Aetherquantum und die damit angestellten Versuche eine erschöpfende Beantwortung dieser Fragen nicht zulassen, indessen dürfte sich doch vielleicht durch die wahrgenommenen Erscheinungen ein Fingerzeig ergeben.

Zunächst dürfte auch das Verhalten des fraglichen Aethers *A* bei der fraktionierten Destillation bemerkenswert erscheinen. Ich fand nämlich, daß von 15 ccm bei der Destillation aus einem Reagenzglas übergingen:

5,0 ccm bei einer Temperatur von 33—35° C.
1,5 ccm bei einer Temperatur von 35—40° C.
2,6 ccm bei einer Temperatur von 40—50° C.
ca. 2,0 ccm bei einer Temperatur über 50—52° C.

Rückstand im Glase unwesentlich, daher Verlust ca. 3,0 ccm.

Die niedrigst beobachtete Siedetemperatur war ca. 33, die höchste 52° C.

Demgegenüber gaben 15 ccm eines sauren, Wasserstoffsuperoxyd enthaltenden Laboratoriumäthers folgendes Resultat:

	3,0 ccm Destillat bei einer Temperatur von 35—36° C.
	5,1 ccm Destillat bei einer Temperatur von 36—40° C.
	2,5 ccm Destillat bei einer Temperatur von 40—50° C.
	2,0 ccm Destillat bei einer Temperatur von 50—62° C.
Rückst. im Glase ca	2,0
	14,6

Es zeigte sich also, daß der Aether *A* in hohem Betrage einen niedriger als 35° C. siedenden Bestandteil enthält, und daß dieser in dem stark sauren Laboratoriumsäther nicht vorhanden ist, dafür war dessen Endsiedepunkt höher (62° gegen 52°); auch wäre das Thermometer bei weiter fortgesetzter Destillation sicher noch

[1]) Das 1881 von Berthelot entdeckte Aethylperoxyd $(C_2H_5)_4O_3$ dürfte wohl hier wegen seines höheren Siedepunktes auszuschließen sein.

über 62° gestiegen. Beide Aether hielten die Schüttelprobe mit Wasser aus, enthielten also kaum Alkohol. Es sei auch das Verhalten beider Destillationsrückstände erwähnt. Der Rückstand von dem fraglichen Aether gab zwar mit Jodkalium eine mäßige Abscheidung von Jod, aber nur eine schwache Gasentwickelung mit Bleidioxyd. Der Rückstand aus dem sauren Laboratoriumsäther dagegen lieferte mit Jodkalium eine tiefbraune Färbung, also sehr reichliche Jodabscheidung. Ein Teil dieses Rückstandes gab nach dem Versetzen mit einem Stück Kaliumhydrat unter lebhafter Erwärmung eine tiefbraune Färbung, wobei der Geruch nach Aldehydharz auftrat. Um die lebhafte Reaktion zu mäßigen, wurde ein anderer noch vorhandener Teil des Destillationsrückstandes aus dem sauren Laboratoriumsäther unter guter Kühlung mit Aetzkali versetzt. Aber auch hier trat schließlich Erwärmung ein, doch wurde jetzt vor dem Auftreten der Aldehydharzbräunung deutlich der Geruch nach Essigäther wahrgenommen, welcher vorher nicht konstatiert werden konnte.

Der Laboratoriumsäther enthielt daher außer freier Säure, Aldehyd und peroxydartigen Körpern, unter denen wesentlich das Wasserstoffsuperoxyd wegen der schnellen Einwirkung auf Jodkaliumlösung in Frage kommt, auch Essigäther. Diese Körper waren in dem fraglichen Aether *A* nun kaum oder gar nicht enthalten.

Es entsteht daher die weitere Frage, wodurch sich wohl diese Verschiedenheiten in dem Verhalten und in den Gehalten beider miteinander verglichener Aether erklären lassen.

Ich stehe nun nicht an, die Behauptung auszusprechen, daß die Art der Aufbewahrung derselben von durchschlagendem Einfluß auf die Zusammensetzung gewesen ist.

In dem einen Falle, dem des fraglichen Aethers *A*, blieb dieser lange Zeit in beständiger Berührung mit zerflossenem Alkalihydrat, es konnten sich unter dessen Einfluß infolge der in Gegenwart reichlichen Luftsauerstoffs immer stattfindenden Autoxydation keine freie Säure, damit auch kein Essigester bilden. Ebenso erscheint es ausgeschlossen, daß bei dem Fehlen der freien Säure eine Umlagerung des sicherlich gebildeten Vinylalkohols zu Aldehyd und eine Polymerisation des letzteren erfolgen konnte.

Als Produkt der Autoxydation tritt nach dem Oxydationsschema

$$C_2H_5OC_2H_5 + O_2 = CH_2{=}CHOC_2H_5 + H_2O_2$$

oder nach dem folgenden

$$C_2H_5OC_2H_5 + 3\,O = 2\,CH_2{=}CHOH + H_2O_2$$

wie überhaupt bei den meisten Autoxydationen Wasserstoffsuperoxyd auf. Nun konnte solches kaum in dem Aether *A*, wohl aber reichlich in dem stark sauren Laboratoriumsäther nachgewiesen werden, mußte also doch primär erzeugt worden sein.

Man kann daher wohl annehmen, daß das anfänglich gebildete Wasserstoffsuperoxyd durch die Gegenwart des in der Bodenflüssigkeit vorhandenen konzentrierten Alkalihydrats, sei es durch Uebergang in Natriumhydroperoxyd NaOOH oder auf andere Weise, derart aktiviert worden ist, daß es schließlich ein organisches Peroxyd vielleicht etwa das Diäthylperoxyd $(C_2H_5)_2O_2$ liefern konnte, z. B. nach der Gleichung

$$C_2H_5OC_2H_5 + NaOOH = C_2H_5OOC_2H_5 + NaOH.$$

Besonders auffallend ist für den Aether *A* dessen niedriger Siedepunkt am Anfange der Destillation. Es konnte, wie schon bemerkt, ein Drittel desselben unter 35° C. abdestilliert werden. Dieser Umstand spricht entschieden neben der Tatsache einer starken Reaktion auf Neßler's Reagens für reichliches Vorkommen von Vinylverbindungen.

Auch Th. Poleck und K. Thümmel[1]) hatten in ihrer umfangreichen und sorgsamen Arbeit über den „Vinylalkohol als ständigen Begleiter des Aethyläthers“ wiederholt Aether mit niedrigerem Siedepunkt als 35° C. in den Händen gehabt. So sagen sie an einer Stelle (S. 981), daß bei der Rektifikation von 1000—1200 g Aether, welcher mit Quecksilberlösung starke Fällung gab, 600 g bei 34,5—34,8°, also unter dem Siedepunkt des Aethers, siedeten, während der Rest bis auf 10 ccm den Siedepunkt 35° C. besaß. Da der niedrig siedende Anteil durch Wasser ausgeschüttelt werden konnte, gelang es ihnen durch Verarbeitung von 50—80 kg Aether und wiederholte Destillationen eine Fraktion vom Siedepunkt 30—31° C. neben einer solchen von 37—38° C. zu erhalten, wobei sie aber bemerken, daß der die Quecksilberreaktion gebende Körper immer schwerer flüchtig wurde und sich polymerisierte. Bei einem künstlichen Oxydationsversuch von reinem Aether mit ozonhaltiger Luft oder mit Chromsäure erhielten Poleck und Thümmel ebenfalls den auf Quecksilberlösung reagierenden Körper, welchen sie schließlich in einer größeren Menge darstellten, so daß sich durch Destillation Fraktionen von 33°, 34° und 35—36° abtrennen ließen. Das bei 33° C. gewonnene Destillat bräunte nicht Kalilösung, schied kein Jod aus Jodkalium ab, lieferte

[1]) Arch. d. Pharm. 27, S. 961—994, 1889.

aber einen ungemein reichlichen Quecksilberniederschlag. Dieser niedrig siedende Körper wurde von den Genannten wesentlich als Vinylalkohol $CH_2=CH.OH$ angesprochen, wofür auch Beweise erbracht wurden.

Bemerkenswert ist nun für uns besonders die Angabe, daß sich derselbe nicht mit Kalilauge bräunt, ihr also gegenüber recht beständig zu sein scheint.

An einer anderen Stelle (S. 983) indessen sprechen die genannten Autoren von einer Bräunung sowohl des niedriger, wie des höher siedenden Destillats durch Kalilauge, während sie ebenda eine Jodabscheidung aus Jodkalium nur dann konstatieren konnten, sobald bereits saure Reaktion eingetreten und somit die Oxydation in vollem Gange war. Ganz richtig halten sie die Jodausscheidung für eine Wirkung des während der Luftoxydation gebildeten Wasserstoffsuperoxyds.

Ich möchte daher auch die an jener Stelle, im Gegensatz zu dem indifferenten Verhalten des durch Chromsäure aus Aether erhaltenen Produktes vom Siedepunkt 33° C., erwähnte Bräunung durch Kalilauge für die Reaktion des unter dem Einflusse bereits gebildeter Essigsäure aus Vinylalkohol umgelagerten Aldehyds halten.

Als ich nämlich das bei der Rektifikation des Aethers *A* erhaltene unter 35° C. übergehende erste Destillat, welches ich etwa einen Monat lang über einigen Stücken festen Aetzkalis am Licht und unter dem Einflusse der Luft hatte stehen lassen, prüfte, erhielt ich mit Neßler's Reagens, entgegen der Angabe von Poleck und Thümmel, welche sich übrigens an einzelnen Stellen ihrer Abhandlung selbst widersprechen (man vergleiche z. B. S. 965 und S. 987 die Angaben über das Verhalten der auf Quecksilberlösung reagierenden Substanz gegen Kalilauge), einen außerordentlich reichlichen Niederschlag einer blaßgelben Quecksilberverbindung. Das Kaliumhydrat aber hatte sich während dieser Zeit kaum ein wenig gefärbt. Mit Jodkaliumlösung gab dieser Aether keine Jodausscheidung.

Ich vermutete daher, daß durch die unter diesen Umständen sicher weitergegangene Autoxydation ebenso wie auch sonst Wasserstoffsuperoxyd entstanden sei, daß dieses aber durch das vorhandene Kaliumhydroxyd festgelegt bezw. der ätherischen Lösung entzogen worden sei. In der Tat, als ich die mit Aether in Berührung gewesenen Stücke des Aetzkalis unter guter Kühlung in Wasser löste und alsdann mit einer wässerigen Anschwemmung von Bleidioxyd versah, erhielt ich verhältnismäßig reichliche Gas-

entwickelung[1]), d. h. Abgabe von Sauerstoff, welche nur von festgelegtem Wasserstoffsuperoxyd herrühren konnte.

Ist daher nicht die Annahme erlaubt, daß durch die ständige Berührung von Aether mit einer den aktiven Sauerstoff in hoher Konzentration enthaltenden Verbindung, etwa Natriumhydroperoxyd (NaO.OH) oder dergleichen, eine allmähliche Oxydation zu einem organischen echten Peroxyd, vielleicht etwa dem Körper $C_2H_5.O.O.C_2H_5$ stattgefunden habe, welcher trotz höheren Sauerstoffgehaltes aus Jodkalium kein oder nur langsam Jod freimacht, als endotherme Verbindung explosiven Charakter besitzt und sich wegen seines höheren Siedepunktes in den zuletzt übergehenden Anteilen anreichern und unter Umständen dort seine explosiven Eigenschaften betätigen konnte?

Freilich ist der positive Beweis für die Existenz einer derartigen Verbindung[2]) in dem fraglichen Aether *A* durch vorstehende Untersuchung, welcher nur eine geringe Menge Substanz zur Verfügung stand, nicht erbracht. Dagegen steht die Abwesenheit von mehr als Spuren Wasserstoffsuperoxyd und die Anwesenheit reichlicher Mengen Vinylverbindungen fest.

Aber der eingangs erwähnte Unglücksfall, sowie auch die von mir in einem der sechs Destillationsversuche beobachtete frappante, plötzliche — ich kann mit Bayer und Villiger sagen — „zauberhafte“ Verdampfung des letzten Achtels, sprechen doch sehr für die Richtigkeit obiger Annahme.

Die Sache wird weiter zu verfolgen sein, und behalte ich mir vor, entsprechende Versuche anzustellen. Einstweilen muß als Resultat vorstehender Arbeit folgende Feststellung gelten.

Zusammenfassung:

1. Es konnte zwar nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden, daß der zum Gegenstand der Untersuchung gemachte Aether, welcher ohne Entzündung durch eine Flamme eine Explosion beim

---

[1]) Durch einen Kontrollversuch mit Stückchen Aetzkali, welche nicht unter Aether gestanden hatten, wurde jede Täuschung ferngehalten.

[2]) Die von Legler unter Verwendung schwach glühenden Platins aus Aetherdampf und Luft, also unter ganz anderen Bedingungen erhaltene Substanz $(CH_2O)_6O_3.3aq$ kann hier nicht in Betracht kommen, da sie ein krystallisierbarer, schwer löslicher und vor allem nicht flüchtiger Körper ist (vergl. Berichte d. deutsch. chem. Ges. XVIII, S. 3343—3353, 1885).

Verdampfen hervorgerufen hatte, ein durch Autoxydation entstandenes organisches Peroxyd enthielt, doch sprechen für dessen Vorhandensein eine Reihe von Gründen. Diese bestehen hauptsächlich

a) in dem Fehlen erheblicher Mengen von Wasserstoffsuperoxyd;
b) in dem Vorhandensein größerer Mengen von Vinylverbindungen, welche ein Nebenprodukt bei der Autoxydation des Aethers sind und sich u. a. durch niedrigeren Siedepunkt kennzeichneten;
c) in dem Fehlen von Aldehyd, von welchem nur Spuren vorhanden waren;
d) in der Fähigkeit des Aethers, beim Absieden eine Verpuffungserscheinung zu geben, welche allerdings nur einmal trotz mehrfacher Wiederholung des Versuches, wahrgenommen werden konnte.

2. Als Ursache der Abwesenheit von mehr als Spuren von Wasserstoffsuperoxyd wurde die Aufbewahrung des Aethers über zerflossenem Natriumhydrat erkannt, welches die Eigenschaft besitzt, das durch Autoxydation gebildete Wasserstoffsuperoxyd dem Aether zu entziehen.

3. Aus 1b und 1c ist zu schließen, daß die Gegenwart von Alkali ein Mittel zur Konservierung[1]) des Vinylalkohols im Aether ist, und daß letzterer nur dann in Acetaldehyd und dieses in sein Polymeres sich umlagern kann, wenn bei der Autoxydation freie Säure entsteht und diese als solche dem Aether verbleibt.

---

[1]) Was freilich der von Poleck und Thümmel (Archiv der Pharmazie 1889, 68, S. 965) angeführten Bemerkung, daß der auf Quecksilberlösung reagierende Körper dem Aether durch Behandeln mit Kalilauge oder durch festes Kaliumhydrat entzogen werden könne, zu widersprechen scheint.

Ueber einige Methoden zur Bestimmung von Jodiden.

Von Wolfgang Schirmer.

(Eingegangen den 22. VII. 1912.)

In der „Apotheker-Zeitung"[1]) war ehedem von E. Rupp und W. Schirmer eine Bestimmung von Eisenjodür mit Eisenchloridlösung als Oxydationsagens mitgeteilt worden. Da die Methode zur Prüfung des Jodeisensirups in das Deutsche Arzneibuch aufgenommen wurde, untersuchte ich ihre Anwendbarkeit für die Bestimmung der offizinellen Alkalijodide und füge hieran die Beschreibung von zwei weiteren Jodidbestimmungsweisen, welche in der erwähnten Abhandlung in Aussicht gestellt worden waren.

Eisenchloridverfahren.

Das Prinzip der Methode ist folgendes: *Liquor Ferri sesquichlorati* reagiert mit Jodion im Sinne der Gleichung:

$$J' + FeCl_3 = FeCl_2 + Cl' + J,$$
$$(\text{z. B. } KJ + FeCl_3 = FeCl_2 + KCl + J).$$

Das ausgeschiedene Jod ist nun mit Thiosulfat titrierbar, vorausgesetzt, daß das überschüssige Eisenchlorid und das gebildete Eisenchlorür unschädlich gemacht werden. Dies wird durch einen Zusatz von Phosphorsäure erreicht, wobei sich weder mit Jod, noch mit Jodion reagierende komplexe Eisenphosphate bilden.

Den für Eisenjodür ermittelten Versuchsbedingungen entsprechend wurden 5 ccm einer 4%igen Lösung reinsten Jodkaliums mit 5 g offizineller Eisenchloridlösung eine Stunde lang stehen gelassen, dann mit Wasser verdünnt und mit Phosphorsäure angesäuert. Hierauf wurde das ausgeschiedene Jod durch Zusatz von etwas Jodkalium in Lösung gebracht und mit $^n/_{10}$ Thiosulfat auf farblos titriert. Der Verbrauch hieran belief sich auf 12,0 bis 12,1 ccm, berechnet 12,05 ccm.

$$1\ KJ = 1\ J = 1\ \text{Thiosulfat}$$
$$166\ g\ KJ = 127\ g\ J = 1\ \text{Thiosulfat}$$
$$0{,}0166\ g\ KJ = 0{,}0127\ g\ J = 1\ ccm\ ^n/_{10}\ \text{Thiosulfat}.$$

---

[1]) Apoth.-Ztg. 1909, No. 18.

Dieselben Resultate wurden erhalten bei Zusatz von Alkalichloriden zur Jodkaliumlösung, dagegen waren die Titrationswerte zu hoch bei Gegenwart von Bromiden. Wie in dieser, so bestätigten sich auch in allen übrigen Beziehungen die für Eisenjodür (l. c.) mitgeteilten Erfahrungen.

In Zusammenfassung ergibt sich also folgende Jodidbestimmung mit Eisenchlorid:

Die bis zu 0,4 g Jodid in 5 bis höchstens 20 ccm Wasser enthaltende Lösung wird mit 5 g des offizinellen Liquor Ferri sesquichlorati vermischt und eine Stunde lang stehen gelassen. Dann verdünnt man mit 100—120 ccm Wasser und gibt 10 ccm offizineller 25%iger Phosphorsäure hinzu. Das ausgeschiedene Jod wird mit ca. 0,5 g Jodkalium in Lösung gebracht und alsbald mit n/10 Thiosulfat titriert.

1 ccm Thiosulfat entspricht 0,0166 g KJ oder 0,0150 g NaJ oder 0,0145 g NH_4J.

Nitritverfahren.

Die Umsetzung zwischen Nitriten und Jodiden in saurer Lösung,

$$N_2O_3 + 2\,HJ = 2\,J + 2\,NO + H_2O,$$

mußte sich quantitativ-analytisch verwerten lassen, falls es gelang, das gebildete Stickoxyd und die überschüssige salpetrige Säure zu entfernen. Dies ist durch Harnstoff erreichbar. Die Reaktion

$$N_2O_3 + CO\Big\langle{NH_2 \atop NH_2} = CO_2 + 4\,N + H_2O$$

ist bekannt. Betreffs der Zerstörung von Stickoxyd mag dahingestellt bleiben, ob dieses vom Harnstoff als solches direkt oder erst nach vorangegangener Oxydation durch den Luftsauerstoff zersetzt wird.

Zur Orientierung über die geeignete Versuchsanstellung wurden 10 ccm einer 2%igen Jodkaliumlösung in einer Glasstöpselflasche mit ca. 10 ccm verdünnter Schwefelsäure angesäuert, auf ca. 50 ccm verdünnt und mit 10 ccm einer 1%igen Natriumnitritlösung versetzt. Nach einer Wartezeit von 1—2 Minuten wurde 1 g krystallisierter Harnstoff zugesetzt und nach verschieden lang bemessener Einwirkungsdauer das ausgeschiedene Jod titriert. Bei diesen Versuchen ergab sich, daß Proben, welche nach dem Harnstoffzusatz einfach stehen gelassen worden waren, bei der Titration stark nachbläuten und zu hohe Werte gaben. Wurde dagegen vor der Titration einige Minuten lang geschüttelt, so resultierte ein konstanter Titrationswert von 12,0—12,1 ccm Thiosulfat, berechnet 12,05 ccm.

Man hat also vor der Titration für intensive Durchmischung der in den Luftraum der Flasche entweichenden Stickoxyddämpfe mit der Harnstofflösung Sorge zu tragen.

Die Menge 0,1 g Nitrit und 1 g Harnstoff ist ausreichend für Jodidmengen bis zu 0,5 g. Man beschränke sich daher auf diese Konzentration. Die Berechnung ist dieselbe wie bei der Eisenchloridmethode.

Die Gegenwart von Chloriden beeinflußt die Bestimmung nicht, wohl aber die von Bromiden, welche zu hohe Werte ergeben.

In Zusammenfassung gestaltet sich die Bestimmung folgendermaßen: Maximal 0,5 g Jodid werden in geräumiger Glasstöpselflasche in ca. 50 ccm Wasser gelöst, mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure und 10 ccm einer 1%igen Natriumnitritlösung versetzt. Nach 1—2 Minuten setzt man 1 g Harnstoff zu, schüttelt 5 Minuten lang kräftig durch, bringt das ausgeschiedene Jod mit 0,5 g Jodkalium in Lösung und titriert mit $^n/_{10}$ Thiosulfat.

1 ccm $^n/_{10}$ Thiosulfat = 0,0166 g KJ oder 0,015 g NaJ oder 0,0145 g NH_4J.

Jodatverfahren.

Die glatt verlaufende Umsetzung zwischen Jodwasserstoff und Jodsäure,

$$5\,HJ + HJO_3 = 6\,J + 3\,H_2O,$$

bezw. zwischen Jodiden und Jodaten in saurer Lösung,

$$5\,KJ + KJO_3 + 3\,H_2SO_4 = 6\,J + 3\,H_2O + 3\,K_2SO_4,$$

hat zur Bestimmung von Jodiden schon mehrfach Anwendung gefunden. Eine Schwierigkeit bot jedoch stets die einfache Entfernung überschüssiger Jodsäure. Es wurde nun versucht, einen Neutralisator zu finden, der überschüssige Jodsäure und Mineralsäure bindet, ohne auf das aus dem Jodid abgespaltene Jod einzuwirken. Hierzu erwies sich Borax als geeignet.

Versetzt man eine Lösung von 5 g Borax mit $^n/_{10}$ Jod, so findet man, daß infolge der alkalischen Reaktion des Tetraborates eine nicht unbeträchtliche Menge Jod als Hypojodit gebunden wird. Verwandelt man jedoch den Borax durch einen mäßigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure in saures Borat, so wird das Jodbindevermögen aufgehoben. Versetzt man nun eine solche Boratlösung mit etwas Jodat und Jodid, so wird innerhalb 15 Minuten kein Jod abgespalten. In einem Boratschwefelsäuregemisch obiger Zusammensetzung sind also Hydroxylionen und Wasserstoffionen so im Gleichgewicht, daß weder Jodatspaltung noch Jodbindung

statt hat. Die Nutzanwendung für eine Jodidbestimmung ist die, daß man die zu bestimmende Jodidlösung nach Zusatz von etwas Jodat schwefelsauer macht, nach Fällung des Jods in geeigneter Quantität Borax zugibt und hierauf mit Thiosulfat das ausgeschiedene Jod titriert.

In einer diesbezüglichen Versuchsreihe wurden 20 ccm einer ca. 1%igen Kaliumjodatlösung mit 5 ccm verdünnter Schwefelsäure sauer gemacht, mit Wasser mäßig verdünnt und hierauf mit 5 ccm einer 4%igen Jodkaliumlösung versetzt. Nach der momentan auftretenden Jodabscheidung setzte man 5 g Borax und nach weiteren 5—15 Minuten 1 g Jodkalium zu, um das ausgeschiedene Jod in Lösung zu bringen. Hierauf wurde nach kürzerer oder längerer Zeit mit Thiosulfat titriert. Der Thiosulfatverbrauch belief sich in allen Fällen auf 14,3—14,4 ccm, berechnet 14,4 ccm.

5 KJ = 6 J = 6 Thiosulfat
138 g KJ = 127 g J = 1 Thiosulfat
0,0138 g KJ = 0,0127 g J = 1 ccm $^{n}/_{10}$ Thiosulfat.

Titrationsserien mit Chloridzusatz ergaben gleichfalls richtige Resultate, hingegen dürfen Bromide auch hier nicht zugegen sein.

Zusammengefaßt gestaltet sich die Bestimmung von Jodiden mit Anwendung von Jodat wie folgt: In eine Glasstöpselflasche bringt man 20 ccm einer ca. 1%igen Lösung von Jodsäure oder jodsaurem Kalium, säuert mit 5 ccm verdünnter Schwefelsäure an und verdünnt mit ca. 50 ccm Wasser. Dazu bringt man die Lösung von ca. 0,4 g des zu bestimmenden Jodids in 5—10 ccm Wasser. Nach 1—2 Minuten neutralisiert man durch Zusatz von 5 g Borax. Nach Verlauf von 5 Minuten setzt man ca. 1 g Jodkalium hinzu, um das ausgeschiedene Jod in Lösung zu bringen und titriert mit $^{n}/_{10}$ Thiosulfat.

Es entspricht 1 ccm Thiosulfat 0,0138 g KJ oder 0,0125 g NaJ oder 0,0121 g NH_4J.

Herrn Professor Rupp, jetzt in Königsberg, auf dessen Anregung ich obige Untersuchungen im pharmazeutisch-chemischen Institut in Marburg ausgeführt habe, spreche ich für die mir freundlichst erteilten Ratschläge meinen besten Dank aus.

Aus der pharmazeutischen Abteilung der Eidgenössischen technischen Hochschule in Zürich.

Einige Beobachtungen an Stärkekörnern und über die Zählkammer, ein Hilfsmittel zur quantitativen Ermittelung von Verfälschungen vegetabilischer Pulver.

Von C. Hartwich und A. Wichmann.

(Eingegangen den 27. VII. 1912.)

Zu den schwierigsten und unangenehmsten Aufgaben gehört es, in einem Arznei- oder Gewürzpulver, das man als verfälscht erkannt hat, die Menge der Verfälschung mit hinreichender Genauigkeit festzustellen. In der Regel kommt man dabei über mehr oder weniger ungenaue Schätzungen nicht hinaus.

Am einfachsten gestaltet sich die Sache, wenn jedes Stückchen der Verfälschung als solches erkannt werden kann. Das ist zum Beispiel der Fall, wenn ein an und für sich stärkefreies Pulver mit einem Stärkemehl verfälscht ist. Dann kann jedes Stärkekörnchen als etwas Ungehöriges erkannt werden. Verhältnismäßig leicht liegt die Sache auch noch, wenn zum Beispiel das Pulver von weißem Pfeffer mit gemahlenen Olivenkernen, die gegenwärtig für solche Zwecke sehr beliebt sind, vermischt ist. Die Olivenkerne bestehen zum ganz überwiegenden Teil aus Steinzellen, die neben den im weißen Pfeffer spärlich vorhandenen Steinzellen der äußeren Fruchtschale leicht erkannt werden. Aber auch in solchen einfachen Fällen ist das Resultat ein höchst ungenaues. Das weiß jeder, der gelegentlich mit anderen Parallelversuche gemacht hat. Die Resultate stimmen selten genügend überein und doch ist es oft wünschenswert, besonders in gerichtlichen Fällen, sich eine objektive Vorstellung von dem Grad der Verfälschung bilden zu können.

Im allgemeinen wird man die Beobachtung machen, daß, je ungeübter der Mikroskopiker ist, er, in der Freude, etwas gefunden zu haben, sehr geneigt ist, die Menge des Gefundenen zu überschätzen. Zum Beispiel war in einem Fall ein Pulver von weißem Pfeffer als mit Weizenstärke verfälscht beanstandet worden. Da der Verkäufer des Pulvers Widerspruch erhob gegen die Behauptung, daß eine absichtliche Verfälschung vorliege, mußte das Pulver einer Nach-

prüfung unterzogen werden und bei dieser fand sich Weizenstärke in so geringer Menge, daß sie kaum auf 1% geschätzt werden konnte, so daß man nicht von einer absichtlichen Verfälschung, sondern nur von einer durch Unachtsamkeit zustande gekommenen Verunreinigung sprechen durfte.

Viel schwieriger liegt die Sache, wenn in dem Pulver überhaupt nicht jedes Fragment des fremden Stoffes erkannt werden kann, sondern wenn man auf einige oder wenige auffallende Gewebselemente angewiesen ist. Ein sehr schönes Beispiel in dieser Beziehung bietet die Verfälschung des Gewürznelkenpulvers mit dem Pulver der Nelkenstiele. In der Schweiz darf der Gehalt an Nelkenstielen in den Gewürznelken 5%, in Deutschland 10% betragen. Bei den ganzen Nelken läßt sich das ganz gut machen, indem man aus verschiedenen Proben die Nelkenstiele ausliest. Es entstehen aber sogar hier Schwierigkeiten. Wie Besson (Chemiker-Zeitung 1912, No. 64, S. 593) in einem speziellen Fall nachgewiesen hat, schwankte der Gehalt an Nelkenstielen in verschiedenen Proben derselben Ware von 4,20—9,43%. Der Durchschnitt betrug 5,70%. Immerhin liegt es auf der Hand, daß man mit einiger Geduld hier zu einem befriedigenden Resultat gelangt.

Viel schwieriger ist die quantitative Bestimmung beim Pulver der Gewürznelken, daß natürlich denselben Anspruch auf Reinheit hat, wie die ganze Ware. Jeder, der solche Pulver untersucht hat, weiß, daß es unmöglich ist, jedes Fragment der Nelkenstiele als solche zu erkennen. Man muß sich an ein Gewebselement halten, welches in der Gewürznelke vollständig fehlt. Das sind die Steinzellen der Rinde. Wenn man sie auffindet, so ist damit die Anwesenheit von Nelkenstielen bewiesen, aber ob ein solches Pulver zu beanstanden ist, weil der Gehalt an Nelkenstielen mehr wie 5 resp. 10% beträgt, dürfte ohne weiteres schwer zu entscheiden sein. Man wird sich so helfen, daß man absolut reines Gewürznelkenpulver mit verschiedenen Mengen von Pulver der Nelkenstiele mischt, und diese Mischungen mit dem zu untersuchenden Pulver vergleicht und in beiden die Steinzellen zählt.

Trotzdem ist es auch jetzt schwierig, zu einem befriedigenden Resultat zu gelangen, denn das genaue Durchsuchen des Präparates unter dem Mikroskop, wobei es darauf ankommt, keine Steinzelle zu übersehen und keine doppelt zu zählen, ist nicht leicht. Erleichtert wird die Sache allerdings, wenn man über einen Kreuztisch verfügt, der ein ziemlich genaues und systematisches Durchsuchen des Präparates gestattet, aber auch bei ihm bleiben Irrtümer der soeben genannten Art nicht aus.

Den genannten Uebelständen zu begegnen, soll das kleine Instrument dienen, dessen Anwendung wir im folgenden beschreiben wollen, und das wir empfehlen möchten. Die Benutzung von Objektträgern, auf die Teilungen eingraviert sind, für ähnliche Zwecke, ist nicht neu. Ich erinnere an die Vorrichtungen, der man sich bedient, um die Blutkörperchen im Blut zu zählen. Ich erinnere ferner an einen Objektträger mit Teilungen, den vor kurzem O. Linde empfahl, um die Pollenkörner in den Kosoblüten zu zählen. Der erstgenannte Apparat erwies sich für unsere Zwecke wegen der Art der Teilung als nicht geeignet und der zweite befriedigte uns deshalb nicht, weil bei dem Auflegen des Deckgläschens überschüssige Flüssigkeit und mit ihr Teile des Objekts an den Rand oder sogar über den Rand hinausgedrängt werden. Wir haben beide Instrumente miteinander vereinigt. Auf einem Objektträger ist ein Quadrat von 1,5 cm Seitenlänge eingeritzt und dieses in 100 gleiche Quadrate — jedes 1,5 qmm — geteilt. Die ganze Teilung wird eingeschlossen von sorgfältig aufgekitteten Streifchen von Deckgläschen, die 0,25 mm dick sind. In diese Kammer wird das zu untersuchende Präparat gebracht. Bis zu einer Vergrößerung von 290 mal hat sich das Instrument durchaus bewährt. Erheblich stärkere Vergrößerungen wird man kaum anwenden, da dann leicht die Entfernung zwischen dem Boden der Kammer und der Oberseite des aufgelegten Deckgläschens zu groß wird, so daß man mit dem Objektiv nicht nahe genug heran kann, um auf dem Boden der Kammer liegende Objekte scharf einstellen zu können. Die Kammer ist nach unseren Angaben von W. & H. Seibert in Wetzlar angefertigt. Sie kostet 12 Mark. Natürlich kann sie auch in anderen Dimensionen angefertigt werden. Wir haben solche, bei denen die Seitenlänge der gesamten Teilung 0,5 cm beträgt anfertigen lassen, haben sie aber bisher nicht viel benutzt, weil die Menge des Materials, das man in die Kammer bringen kann, sehr klein ist.

Methode der Untersuchung.

Man kann in die Zählkammer bis 0,05 g einwägen. Selbstverständlich würde diese Menge von ungemischtem Pulver viel zu groß sein. Man muß das zu prüfende Pulver daher verdünnen. Das geschieht durch sorgfältiges Mischen mit ganz feinem Zuckerpulver im bestimmten Verhältnis, zum Beispiel 0,5 : 10, 1 : 100, 1 : 1000. Bei stärkeren Verdünnungen wird man selbstverständlich erst eine konzentriertere (0,5 : 10 oder 1 : 100) Mischung herstellen und diese dann mit Zucker weiter verdünnen. Es versteht sich von selbst, daß die Mischung des zu untersuchenden Pulvers mit dem Zucker

so sorgfältig wie möglich gemacht werden muß. Man mischt zuerst mit ganz kleinen Mengen Zucker und gibt die weitere Zuckermenge allmählich zu. Ist das zu verdünnende Pulver gefärbt, so kann man sich schon durch den Augenschein überzeugen, ob die Mischung gleichmäßig ist. Viel schwieriger ist es, wenn das Pulver selbst weiß ist (Salep, Stärkemehl). In einem solchen Fall muß man eben doppelt sorgfältig mischen.

Dann wägt man von dem so vorbereiteten Pulver eine bestimmte Menge auf der analytischen Wage in die Mitte der Zählkammer und weiß natürlich, wieviel des zu untersuchenden Pulvers man im Präparat hat. Hat man zum Beispiel 0,05 g abgewogen und ist das Pulver 1 : 100 verdünnt, so hat man 0,0005 g des Pulvers im Präparat. Zum Aufbringen des Pulvers benutzt man zweckmäßig ein dünnes Glasstäbchen, das am vorderen Ende zu einem schmalen Spatel breitgedrückt ist. Dann bringt man mit einer kleinen Pipette 2—3 Tröpfchen Wasser auf das Pulver, verteilt das Ganze mit einem Platindraht möglichst gleichmäßig in der Kammer und läßt eine Viertelstunde stehen. Nach dieser Zeit hat sich der Zucker gelöst und in den meisten Fällen wird sich das Pulver zu Boden gesetzt haben. Nur Fragmente, die spezifisch leichter sind, wie die Zuckerlösung, werden schwimmen. Dann bringt man das Deckgläschen vorsichtig auf die Kammer, entweder, indem man es wagerecht auf die Kammer auflegt, oder indem man es mit einer Kante aufsetzt auf den Rand der Kammer und dann allmählich niederlegt. Es kommt natürlich hierbei darauf an: erstens, daß keine Luftblasen unter dem Deckgläschen sich befinden und zweitens, daß keine Flüssigkeit aus der Kammer verdrängt wird. Im allgemeinen ist das erstere weniger schädlich wie das letztere, da man den Inhalt der Kammer auch unter den Luftblasen durchmustern kann, wogegen im zweiten Fall mit der Flüssigkeit leicht Teile des Pulvers aus der Kammer herausgedrängt werden und dann bei der mikroskopischen Untersuchung mühsam und wenig zuverlässig aufgesucht werden müssen. Selbstverständlich begegnet man diesem Uebelstand am besten dadurch, daß die Kammer durch das Pulver und das Wasser gerade gefüllt werden. Da man sich die Mischungsverhältnisse von Pulver und Zucker leicht so einrichten kann, daß man immer die gleiche Menge des Gemisches in die Kammer bringt, so ist nur nötig, immes die gleiche Menge Wasser dazuzubringen. Man fertigt sich am besten eine kleine Pipette aus einem Glasrohr, versieht sie mit einer Marke, bis zu der man das Wasser aufsteigen läßt und wird dann durch wenige Versuche ermitteln können, ob 2, 3 oder 4 Tropfen Wasser zur Füllung der Kammer notwendig sind.

Beispiele.

I. a) Ermittelung des Gehaltes an Steinzellen im Pulver der Nelkenstiele.

Es wird zuerst ein selbst hergestelltes, gut getrocknetes, durch das feinste Sieb des Arzneibuches gehendes Nelkenstielpulver mit Zucker im Verhältnis 1 : 100 gemischt. Von dieser Mischung wird 0,01 g (= 0,0001 g Nelkenstielpulver) in die Zählkammer gebracht, das Präparat wie oben beschrieben behandelt und die vorhandenen Steinzellen gezählt. In drei verschiedenen Präparaten wurden 173, 166 und 156 Steinzellen gefunden — im Mittel 165. Also enthält 0,0001 g Nelkenstiele 165 Steinzellen. Daraus berechnet sich, daß 0,(VI)61 g[1]) des Pulvers 1 Steinzelle enthält.

Von derselben Mischung wurden dreimal 0,02 g abgewogen und darin 350, 347 und 325 Steinzellen — im Mittel 342 Steinzellen in 0,0002 g = 171 auf 0,0001 g gefunden. Bei den ersten Zählungen waren 165 gefunden worden. Es berechnet sich daraus der endgültige Durchschnitt von 168 Steinzellen auf 0,0001 g des Pulvers. Bei den zweiten Zählungen ermittelt sich das Pulvergewicht für eine Steinzelle auf 0,(VI)59 — im Durchschnitt beider Reihen 0,(VI)60.

Die folgende Tabelle gibt die Zahlen im Zusammenhang wieder:

Abgewogen von der Mischung 1 : 100	Anzahl Steinzellen				Pulvergewicht für eine Steinzelle			
	1.	2.	3.	Durchschnitt	1.	2.	3.	Durchschnitt
0,01 g = 0,0001 g Nelkenstielpulver	173	166	156	165	0,(VI)58	0,(VI)60	0,(VI)64	0,(VI)61
0,02 g = 0,0002 g Nelkenstielpulver	350	325	347	342	0,(VI)57	0,(VI)62	0,(VI)58	0,(VI)59

b) Bestimmung des Gehaltes an Nelkenstielen in einem damit verfälschten Nelkenpulver.

1. Das Pulver wurde mit Zucker im Verhältnis 4 : 100 gemischt = 4%. Von dieser Mischung wurden 0,01 g abgewogen = 0,0004 g des Pulvers. Es wurden darin gefunden 98, 110 und 105 Steinzellen — im Durchschnitt 104,3. Das Pulvergewicht einer Steinzelle beträgt nach Ia 0,(VI)60 g, für 104,3 Steinzellen 0,(IV)6258 g.

---

[1]) Hier und im folgenden bedeuten die römischen eingeklammerten Zahlen in den Dezimalbrüchen die Anzahl der Nullen hinter dem Komma, also 0,(VI)61 = 0,00000061 g.

In 0,0004 g des Pulvers ist also 0,(IV)6258 g Nelkenstielpulver enthalten. Daraus berechnet sich nach dem Ansatz

$$0{,}0004 : 0{,}00006258 = 100 : x;$$
$$x = 15{,}65.$$

Das Pulver enthält 15,65% Nelkenstiele.

Man kann die Berechnung auch noch anders anstellen. 168 Steinzellen sind, wie oben gezeigt, in 0,0001 g des Nelkenstielpulvers enthalten. In dem verfälschten Pulver wurden 104,3 Steinzellen gefunden. Der Ansatz lautet:

$$168 : 0{,}0001 = 104{,}3 : x;$$
$$x = 0{,}00006258.$$

Das Resultat ist also dasselbe wie bei der anderen Rechnung.

In Wahrheit enthielt das Pulver 15% Nelkenstiele. Die Differenz beträgt 0,65%. Das Resultat darf wohl als befriedigend bezeichnet werden.

Bei einer zweiten Probe haben wir die doppelte Menge des Pulvers abgewogen, also 0,02 g der Mischung = 0,0008 g des Pulvers. Wir haben gezählt 216, 200 und 211 Steinzellen — im Durchschnitt 209. Daraus berechnet sich der Gehalt an Nelkenstielen im Pulver zu 15,68%, also eine Differenz von 0,03% gegenüber der ersten Probe und 0,68% gegenüber dem wahren Gehalt.

2. Es wurde eine zweite Mischung von Nelkenstielen und Gewürznelken gemacht, deren Zusammensetzung uns ebenfalls unbekannt war. Es wurde 0,02 g des Gemisches = 0,0004 g des Pulvers abgewogen und untersucht. Bei drei Proben wurden 162, 159 und 166 Steinzellen gefunden — im Durchschnitt 162,3. Daraus berechnet sich der Gehalt an Nelkenstielen im Pulver zu 24,35%. In Wahrheit enthielt das Pulver 24%. Die Differenz beträgt also 0,35%.

II. Ermittelung des Gehaltes an Sandelholz in Safranpulver.

Es war interessant, auch diese so häufig vorkommende Verfälschung durchzuproben. Die Sache lag hier etwas schwieriger, da die Stücke des Sandelholzes sehr verschieden groß sind und man zweifelhaft sein mußte, ob man alle Stücke als gleichwertig zählen durfte. Es stellte sich heraus, daß es am praktischsten war, ganz kleine Stücke zu vernachlässigen. Wir haben nur Stücke gezählt, die 44 bis 89 μ lang und 9 bis 21 μ breit waren. Der Durchschnitt war 73 μ Länge und 12 μ Breite.

Das Pulvergewicht eines gezählten Bruchstückes ermittelt sich zu 0,(VII)28 g.

Es wurde 0,1 g des Sandelholzpulvers mit 10 g Zucker gemischt, also eine 10%ige Mischung hergestellt. Davon wurde 0,1 g abgewogen und wieder mit 10 g Zucker gemischt. Diese Mischung enthielt also 0,001 g Sandelholzpulver = 0,01%. Von dieser letzten Mischung wurden 0,03 g = 0,(V)3 g Sandelpulver untersucht und in drei Proben 100, 114 und 110 Stücke gezählt — im Durchschnitt 108. Das Pulvergewicht ermittelt sich zu 0,(VII)30, 0,(VII)26 und 0,(VII)27 g — im Durchschnitt 0,(VII)28 g.

1. Von dem mit Sandelholz vermischten Safranpulver, dessen Zusammensetzung uns unbekannt war, wurden 0,1 g mit 10 g Zucker gemischt und davon 0,01 = 0,0001 g des Pulvers untersucht. Es wurden in drei Präparaten gefunden 282, 289 und 299 Sandelholzstücke — im Durchschnitt 290. Aus diesem Befund berechnet sich der Gehalt an Sandelholz zu 7,90, 8,09 und 8,37% — im Durchschnitt 8,12%. Das Pulver enthielt 10% Sandelholz. Die Differenz beträgt 1,88%.

2. Von einem zweiten mit Sandelholz verfälschten Safranpulver wurde 0,10 g mit 5 g Zucker gemischt. Davon 0,1 g wieder mit 5 g Zucker gemischt. Die 5 g enthielten also 0,002 g des Pulvers = 0,04% des Safranpulvers.

Von der letzten Mischung wurden 0,03 g = 0,(IV)12 g untersucht. Drei Präparate ergaben 120, 126 und 130 Sandelholzstücke — im Durchschnitt 125,3. Daraus berechnet sich der Prozentgehalt zu 28,00, 29,40 und 30,33 — im Durchschnitt 29,24%. Das Pulver hatte 30,80% Sandelholz. Die Differenz betrug 1,56%.

Wie man sieht, ist die Differenz hier größer wie bei dem Nelkenpulver, aber das Resultat immer noch durchaus brauchbar für die Praxis. Die größere Differenz erklärt sich daraus, daß, wie aus dem oben angeführten hervorgeht, die Beurteilung der zu zählenden Stücke natürlich etwas willkürlich bleibt. Aber zugleich dürfte sie auch zeigen, daß bei objektiver Beobachtung und einiger Uebung, wie gesagt, brauchbare Resultate erzielt werden.

Das sind die beiden Beispiele, die wir durchgearbeitet haben, aber es versteht sich von selbst, daß unsere Zählkammer auch weiterer Verwendung auf diesem Gebiet in ausgedehntem Maße fähig ist. Besonders kommen Fälle in Betracht, wo das Pulver oder seine Verfälschung Gewebselemente oder Inhaltsbestandteile enthält, die dem anderen fehlen oder sich doch leicht von ihm unterscheiden lassen. Ich nenne als Beispiele Olivenkerne im Ingwerpulver, nachzuweisen an den Steinzellen der ersteren, ferner Olivenkerne im Zimmt. Der letztere enthält auch Steinzellen, sie sind aber von denen der Olivenkerne leicht zu unterscheiden. Carthamus und Calendula in

Safran — hier würden sich vermutlich die warzigen Pollenkörner des ersteren verwerten lassen. Rückstände von Oelkuchen, wie Senf, Lein, Arachis und Cocos im Pfeffer. Im ersteren Fall wird man die Steinzellen, beim Lein die Zellen der Pigmentschicht, bei Arachis die der Epidermis der Samenschale und bei Cocos die Parenchymzellen des Endosperms verwenden können. Zum quantitativen Nachweis von Bombay-Macis in Banda-Macispulver werden die Oelzellen dienen können, die durch ihre Farbe in beiden Arten stark verschieden sind.

Von pharmazeutischen Pulververfälschungen nennen wir die Verfälschung von Kamala mit Warras, Verfälschung von Radix Ipecacuanhae mit Richardsonia, wobei auf die verschiedenen Stärkekörner zu achten ist. Ob es gelingt, bei Ipecacuanha die häufig mitgepulverte Achse an den Steinzellen der letzteren quantitativ nachzuweisen, erscheint zweifelhaft, da diese in sehr verschiedenem Maße ausgebildet sein können.

Am häufigsten finden für solche Verfälschungen Stärkemehle Verwendung, und wir haben uns mit mehreren Arten desselben etwas eingehender beschäftigt. Die gewonnenen Resultate werden leicht bei der quantitativen Bestimmung von Stärke in vegetabilischen Pulvern Verwendung finden können.

III. Ueber Untersuchung von Stärkemehl.

Wir haben die Brauchbarkeit unserer Zählkammer zuerst an verschiedenen Stärkesorten erprobt und festzustellen gesucht, wieviel Stärkekörner in einem bestimmten Gewicht des Stärkemehls vorhanden sind. Daß das zu brauchbaren Resultaten führen mußte bei Stärkemehlen, deren einzelne Körnchen in der Größe verhältnismäßig wenig voneinander abweichen, wie Oryza, Mais, Maranta lag auf der Hand. Aber auch bei Sorten, deren Körner starke Größendifferenzen zeigen, wie Triticum, Canna, Solanum, waren die schließlichen Resultate befriedigend.

Für die Untersuchung möchten wir zunächst bemerken, daß es häufig schwer ist, kleinste Stärkekörnchen (Triticum, Oryza) stets mit Sicherheit als solche zu erkennen. Es erweist sich als praktisch, sie mit Jodjodkalium zu färben. Selbstverständlich darf das Reagens nur in minimalen Mengen angewendet werden, damit die Körner blau und nicht schwarz werden, denn ein schwarzes Stärkekörnchen ist oft genug ebensowenig mit Sicherheit als solches zu erkennen, wie vorher das ungefärbte. Noch besser ist es, die Körnchen etwas anzuquellen durch Verwendung von Chloraljod (J + KJ ana 0,025 g, Chloralhydrat 50 g, Aqua 50 g). Wenn die Lösung eine

Viertelstunde eingewirkt hat, so sind alle Körner etwas aufgequollen und schön blau.

Für die Zählung haben wir das Stärkemehl sorgfältig mit Zucker gemischt, wie wir das oben schon beschrieben haben. Natürlich muß das Mischen hier, wo es sich um zwei farblose Körper handelt, mit ganz besonderer Sorgfalt geschehen.

Wir haben unsere Zählungen ausgeführt an lufttrockener Stärke, wie wir sie aus der Sammlung entnahmen, haben aber zugleich den Wassergehalt der einzelnen Sorten bestimmt und auf Grund dieser Resultate das Gewicht der trockenen Körnchen für jede Sorte ermittelt. Zum Trocknen wurde ca. 1 g (genau gewogen) der Stärke im Wägegläschen bei 100° 5 Stunden getrocknet. Das dann verschlossene Gläschen ließen wir im Exsikkator über Schwefelsäure erkalten. Jede Bestimmung wurde mehrfach ausgeführt. Die ermittelten Wassergehalte waren folgende:

Canna edulis	15,53%
Solanum tuberosum	14,71%
Maranta arundinacea	13,22%
Zea Mays	12,54%
Oryza sativa	11,81%
Triticum sativum	11,68%

A. Oryza sativa.

Die Untersuchung dieses Stärkemehles schien uns zuerst sehr einfach zu sein, da die einzelnen Körnchen in der Größe verhältnismäßig wenig von einander differieren (2—10 μ, meistens 3—6 μ). Die Sache war aber schwierig, weil in der Handelsstärke die Körnchen vielfach noch miteinander verklebt sind und Klumpen bilden. Man kann natürlich die Anzahl der Körnchen in einem solchen Klumpen abschätzen und wird dann auch zu brauchbaren Resultaten gelangen. Wir haben aber für unsere ersten Versuche das Stärkemehl mit einer kleinen Menge Zucker anhaltend zerrieben und hatten dann alle Körner isoliert im Präparate.

Die Stärke wurde, wie oben schon beschrieben, mit Zucker gemischt und 0,02 g der Mischung = 0,(VII)2 g Amyl. Oryzae und 0,03 g der Mischung = 0,(VII)3 g Amyl. Oryzae untersucht und zwar jedesmal drei Proben. Ueber die Resultate gibt die nachstehende Tabelle Aufschluß.

Das Durchschnittsgewicht eines lufttrockenen Körnchens beträgt also 0,(X)185 g und eines bei 100° getrockneten Körnchens 0,(X)163 g.

Abgewogene Menge der Mischung	Anzahl der gezählten Körnchen				Das Gewicht eines Körnchens beträgt			
	1.	2.	3.	Durchschnitt	1.	2.	3.	Durchschnitt
0,02 g = 0,(VII)2 g Amyl. Oryzae . .	1083	1106	1125	1104,6	0,(X)18	0,(X)18	0,(X)18	0,(X)18
0,03 g = 0,(VII)3 g Amyl. Oryzae . .	1591	1538	1584	1571	0,(X)19	0,(X)20	0,(X)19	0,(X)19

B. Zea Mays.

Auch diese Stärke eignet sich ohne weiteres für unsere Versuche, da die Stärkekörnchen in der Größe nicht stark voneinander differieren (10—15 μ). Wir haben zwei verschiedene Stärkemischungen mit Zucker hergestellt und von der einen 6, von der zweiten 3 verschiedene Präparate untersucht. Ueber die Resultate gibt die Tabelle Aufschluß.

Abgewogene Menge der Mischung	Anzahl der gezählten Körnchen				Das Gewicht eines Körnchens beträgt			
	1.	2.	3.	Durchschnitt	1.	2.	3.	Durchschnitt
0,01 g = 0,(VI)1 g Amyl. Maydis . .	118	124	124	122	0,(IX)85	0,(IX)81	0,(IX)81	0,(IX)82
0,02 g = 0,(VI)2 g Amyl. Maydis . .	243	236	241	240	0,(IX)82	0,(IX)85	0,(IX)83	0,(IX)83
0,01 g = 0,(VI)5 g Amyl. Maydis . .	579	589	593	587	0,(IX)86	0,(IX)85	0,(IX)84	0,(IX)85

Das Durchschnittsgewicht eines lufttrockenen Körnchens beträgt also 0,(IX)833 g und eines bei 100° getrockneten Körnchens 0,(IX)729 g.

C. Maranta arundinacea.

Die Größendifferenzen der Körner sind hier schon etwas stärker. Sie messen 40—60 μ. Trotzdem stimmen unsere Zählungen und Messungen gerade hier besonders gut überein, wenn auch ausdrücklich hervorgehoben werden muß, daß das Durchschnittsgewicht eines Körnchens in Wahrheit nur ein solches ist, da das Gewicht des einzelnen Körnchens nach oben und unten erheblich differieren wird.

Abgewogene Menge der Mischung	Anzahl der gezählten Körnchen				Das Gewicht eines Körnchens beträgt			
	1.	2.	3.	Durchschnitt	1.	2.	3.	Durchschnitt
0,01 g = 0,(V)1 g Amyl. Marantae.	135	130	144	136,3	0,(VIII)74	0,(VIII)77	0,(VIII)69	0,(VIII)73
0,01 g = 0,(V)2 g Amyl. Marantae.	277	270	275	274	0,(VIII)72	0,(VIII)74	0,(VIII)73	0,(VIII)73
0,02 g = 0,(V)4 g Amyl Marantae	547	550	544	547	0,(VIII)73	0,(VIII)73	0,(VIII)74	0,(VIII)73

Das Durchschnittsgewicht eines lufttrockenen Körnchens beträgt also 0,(VIII)73 g und eines bei 100⁰ getrockneten Körnchens 0,(VIII)63 g.

D. Trititcum saivum.

Auch hier kommt es vor, daß in der Handelsstärke die Körnchen klumpenweise miteinander verklebt sind. Es gelingt aber leicht durch sorgfältiges Zerreiben mit Zucker sie voneinander zu trennen. Die Differenzen in der Größe sind hier besonders beträchtlich. Unterscheidet man doch zwei Formen der Körner, Großkörner, die 30—45 μ und Kleinkörner, die 2—10 μ, meist 5—7 μ messen. Die Resultate sind aber, wie die Tabelle zeigt, auch hier befriedigende.

Abgewogene Menge der Mischung	Anzahl der gezählten Körnchen				Das Gewicht eines Körnchens beträgt			
	1.	2.	3.	Durchschnitt	1.	2.	3.	Durchschnitt
0,01 g=0,(VII)2 g Amyl. Tritic. . .	288	275	302	288,3	0,(X)69	0,(X)73	0,(X)66	0,(X)69
0,03 g=0,(VII)6 g Amyl. Tritic. . .	864	892	881	879	0,(X)69	0,(X)67	0,(X)68	0,(X)68

Das Durchschnittsgewicht eines lufttrockenen Körnchens beträgt also 0,(X)685 g und eines bei 100⁰ getrockneten Körnchens 0,(X)605 g.

E. Canna edulis.

Das sind die größten aller Stärkekörnchen, die technisch hergestellt werden und die Differenzen, in der Größe entsprechend am bedeutendsten. Sie messen 20—130 μ. Trotzdem erhält man auch hier befriedigende Durchschnittswerte.

Abgewogene Menge der Mischung	Anzahl der gezählten Körnchen				Das Gewicht eines Körnchens beträgt			
	1.	2.	3.	Durchschnitt	1.	2.	3.	Durchschnitt
0,01 g = 0,(V)1 g Amyl. Cannae. .	26	30	28	28	0,(VII)38	0,(VII)33	0,(VII)36	0,(VII)36
0,03 g = 0,(V)3 g Amyl. Cannae.	85	87	92	88	0,(VII)35	0,(VII)34	0,(VII)33	0,(VII)34
0,01 g = 0,(IV)25 g Amyl. Cannae. .	692	681	678	683,3	0,(VII)36	0,(VII)37	0,(VII)37	0,(VII)37

Das Durchschnittsgewicht eines lufttrockenen Körnchens beträgt also 0,(VII)357 g und eines bei 100⁰ getrockneten Körnchens 0,(VII)302 g.

F. Solanum tuberosum.

Das gleiche bezüglich der Größendifferenz der Körner gilt auch hier. Sie messen wenige μ bis 100 μ.

Abgewogene Menge der Mischung	Anzahl der gezählten Körnchen				Das Gewicht eines Körnchens beträgt			
	1.	2.	3.	Durchschnitt	1.	2.	3.	Durchschnitt
0,01 g = 0,(V)1 g Amyl. Solani . .	125	140	136	133,3	0,(VIII)80	0,(VIII)7	0,(VIII)74	0,(VIII)75
0,02 g = 0,(V)4 g Amyl. Solani . .	503	523	528	518	0,(VIII)80	0,(VIII)76	0,(VIII)76	0,(VIII)76

Das Durchschnittsgewicht eines lufttrockenen Körnchens beträgt also 0,(VIII)755 g und eines bei 100⁰ getrockneten Körnchens 0,(VIII)644 g.

Das sind die Stärkesorten, die wir untersucht haben. Die Anwendung unserer Zählungen und Berechnungen für die quantitative Pulveruntersuchung ergibt sich leicht. Wo solche Stärkesorten in einem Pulver gefunden werden, wird man in einer gewogenen Menge des Pulvers die Stärkekörner zählen und kann daraus das Gewicht der vorhandenen Stärke berechnen, das dann ohne weiteres den Prozentgehalt im untersuchten Pulver ergibt.

Folgendes Beispiel mag das zeigen:

Wir wiegen 0,01 g eines Gemisches von Zucker und dem zu untersuchenden Pulver ab. Das Gemisch enthält 0,(V)4 g des betreffenden Pulvers. Schon vorher ist bei der qualitativen Unter-

suchung Amylum Solani nachgewiesen. Wir finden durch Zählen einer Reihe von Präparaten, daß in 0,(V)4 g des Pulvers durchschnittlich 180 Körnchen der Kartoffelstärke enthalten sind. Das Durchschnittsgewicht eines Kartoffelstärkekörnchens ist 0,(VIII)755 g. Also

0,(VIII)755 × 180 = 0,(V)1359 g.

Soviel Kartoffelstärke ist in 0,(V)4 g des Pulvers enthalten.

0,(V)4 : 0,(V)1359 = 100 : x;

x = 33,975.

Das Pulver enthält rund 34% Kartoffelstärke.

So einfach liegen die Verhältnisse natürlich nur, wenn das verfälschte Pulver selbst kein Stärkemehl enthält. Dann ist jedes Stärkekörnchen der Verfälschung zuzurechnen. Enthält das verfälschte Pulver selbst Stärkemehl, so kann man folgenden Weg einschlagen:

Das Pulver ist zum Beispiel wieder mit Kartoffelstärke verfälscht. Dann zählt man in mehreren Mustern des Pulvers, wie beschrieben, diejenigen Körner, die man bestimmt als Kartoffelstärke erkennt, und die sich durch Größe und Form, am häufigsten wird das erstere vorkommen, von der dem Pulver eigentümlichen Stärke unterscheiden. Daraus berechnet man die Menge und erhält so nur eine untere Grenzzahl, denn kleinere Körner der Kartoffelstärke wird man wahrscheinlich von Stärkekörnchen des Pulvers, zum Beispiel Zimmt, nicht haben unterscheiden können. Den Fehler, der so entsteht, kann man aber dadurch verringern, daß man in einer oder mehreren Sorten Kartoffelstärke in kleinen Mengen, 1. die Gesamtzahl der Körner ermittelt und 2. die Anzahl derjenigen, die an Größe den in dem Pulver gezählten entsprechen. Die Differenz zwischen beiden Zählungen zählt man der Kartoffelstärke im untersuchten Pulver hinzu und wird die wahre Menge der als Verfälschung zugesetzten Kartoffelstärke mit genügender Genauigkeit erfahren.

Die Beschäftigung mit den Zählungen und Gewichtsbestimmungen der Stärke in unserer Zählkammer hat noch Veranlassung gegeben zu zwei weiteren Untersuchungen, über die in folgendem zu berichten ist.

I. Da es sich bei dem Gewicht des einzelnen Stärkekörnchens um sehr kleine Größen handelt, so ist es nicht gleichgültig, in welchem Medium die Stärkekörner untersucht werden. Wir haben, wie aus dem vorstehenden hervorgeht, die Stärkekörner in lufttrockenem Zustande gewogen und dann weiter in Zuckerlösung untersucht, wobei sich voraussichtlich die Größe des Körnchens

ändert. Um hiervon eine genaue Vorstellung zu bekommen, haben wir Canna-Stärke unter verschiedenen Bedingungen gemessen.

Es wurden zwei typische Körner dieser Stärke (1 und 2) in die Mitte einer Zählkammer gebracht, in der sie nach den verschiedenen Operationen immer wieder leicht aufzufinden waren.

Sie wurden zuerst in lufttrockenem Zustande gemessen (Wassergehalt 15,53%) III. Dann wurden sie fünf Stunden bei 100° getrocknet und nach Auflegung des Deckgläschens sofort wieder gemessen I. Dann wurde die Zählkammer mit Wasser gefüllt und die Körnchen, nachdem sie 18 Stunden darin gewesen waren und sich sicher mit Wasser vollgesogen hatten, wieder gemessen IV. Dann wurde das Wasser verdunstet, wieder bei 100° getrocknet und in fettem Oel untersucht II.

	No.	Länge μ	Breite μ
I. 5 Stunden bei 100° getrocknet, dann in Luft gemessen	1	106,20	79,65
	2	88,50	66,38
II. 5 Stunden bei 100° getrocknet, dann in fettem Oel gemessen	1	106,20	79,65
	2	88,50	66,38
III. Lufttrocken gemessen	1	112,10	85,55
	2	94,40	70,80
IV. 18 Stunden in Wasser, dann in Wasser gemessen	1	126,85	94,40
	2	106,20	76,70

Wie die Tabelle zeigt, nehmen die Körner in lufttrockenem Zustande in Luft gemessen und mit Wasser vollgesogen in Wasser gemessen an Größe recht erheblich zu. Die folgende Tabelle zeigt die Zunahme, wobei wir das völlig trockene Korn (I und II der vorigen Tabelle) = 100 setzen.

	No.	Länge	Breite
I. 5 Stunden bei 100° getrocknet, dann in Luft gemessen	1	100,00	100,00
	2	100,00	100,00
II. 5 Stunden bei 100° getrocknet, dann in fettem Oel gemessen	1	100,00	100,00
	2	100,00	100,00
III. Lufttrocken gemessen	1	105,57	107,47
	2	106,67	106,66
IV. 18 Stunden in Wasser, dann in Wasser gemessen	1	119,44	118,52
	2	120,00	115,55

Wie auch diese Tabelle zeigt, ist die Größenzunahme des feuchten Kornes gegenüber dem trockenen recht erheblich. Sie beträgt bis 20% und ist in der Länge etwas bedeutender als in der Breite, was ja leicht verständlich ist.

Diese Feststellung spielt für unsere speziellen Zwecke an diesem Ort keine besondere Rolle. Es ist aber doch wichtig, gezeigt zu haben, daß die Stärkekörner, die wir in Wasser zu messen pflegen, dann ein Fünftel größer sind, als in trockenem Zustand.

II. Es war uns bei den oben angeführten Zählungen und Gewichtsberechnungen aufgefallen, daß das Gewicht eines Kornes von Triticum (0,(X)605) auffallend niedrig war. Obschon die Körner im Durchschnitt sehr viel größer sind, zum Beispiel wie die von Zea Mays, stehen sie im Gewicht denen von Oryza (0,(X)163) am nächsten. Wir sagten uns, daß der Grund wahrscheinlich in einer Verschiedenheit des spezifischen Gewichtes, also der Dichte der Körner liegen müsse und haben daher die spezifischen Gewichte für die obigen sechs Stärkearten bestimmt.

Freilich liegt die Sache gerade bei der Stärke von Triticum anscheinend nicht ganz einfach, da ja die Stärkekörner beschrieben werden als aus zwei Schalen bestehend, die einen Hohlraum einschließen sollen, und bei der Bestimmung des spezifischen Gewichtes kann natürlich dadurch ein Fehler entstehen, wenn bei einer größeren Anzahl von Körnchen die Flüssigkeit, in der man die Bestimmung vornimmt, nicht eindringt und die Luft verdrängt. Freilich haben wir die Bestimmung des spezifischen Gewichtes in Alkohol vorgenommen, und es war nicht anzunehmen, daß dann Luftbläschen in den Körnchen erhalten bleiben. Das hat sich auch bestätigt. Wir haben das spezifische Gewicht bestimmt vor und nach Evakuieren unter der Luftpumpe und stets dieselben Resultate erhalten.

Es sind Bestimmungen des spezifischen Gewichtes des Stärkemehls schon früher ausgeführt worden. Wir geben die uns aus der Literatur bekannt gewordenen Angaben wieder. Die ersten Angaben nennen nur Stärke ohne Angabe der Art: Kopp (Annalen der Chemie und Pharmacie 1840, Bd. XXXV, S. 38) hat 1,560, im Handwörterbuch der reinen und angewandten Chemie von Liebig, Poggendorf und Wöhler (1861, Bd. VIII, S. 164) 1,530, Payen und Chevallier (Journ. Pharm. 9. 187) fanden 1,505 bei 19,7°, K. F. Kloedens Tabelle der spezifischen Gewichte verschiedener Substanzen (Wörterbuch der Chemie und Physik, Berlin, Verlag von Simion 1845) hat ebenfalls 1,530. Wo sich nähere Angaben befinden, ist die Be-

stimmung mit dem Volumenometer ausgeführt. Genauere Angaben hat Flückiger (Ueber das spezifische Gewicht des Amylums, Zeitschrift für analytische Chemie 1866, Bd. V, S. 302) angegeben. Er bestimmte das spezifische Gewicht in Petroleum und fand:

	lufttrocken	bei 100° getrocknet
Solanum	1,5029	1,6330
Maranta	1,5045	1,5648

Bei diesen Angaben Flückiger's fällt auf, daß die trockene Stärke von Solanum schwerer ist, wie die von Maranta, daß sich die lufttrockene Stärke aber umgekehrt verhält. Wie sich unten zeigen wird, haben wir dasselbe konstatiert.

Flückiger versucht keine Erklärung dieser merkwürdigen Erscheinung zu geben. In der Tat kann man auch mit seinen Angaben nicht viel anfangen, da der Wassergehalt der lufttrockenen Stärke natürlich ein sehr verschiedener sein kann und das spezifische Gewicht dadurch sehr beeinflußt werden muß. Wir haben in dieser Beziehung einige Versuche gemacht, über die zu berichten ist.

Es war notwendig erstens festzustellen das spezifische Gewicht der bei 100° getrockneten Stärke, wie es auch Flückiger gemacht hat. Dann suchten wir möglichst gleiche Verhältnisse bezüglich des Wassergehaltes herzustellen dadurch, daß wir die bei 100° getrocknete und gewogene Stärke einige Tage im Exsikkator über Wasser stehen ließen und die mit Wasser völlig gesättigte, aber lufttrockene Stärke wieder wogen. Die Resultate für alle sechs Stärkesorten zeigt folgende Tabelle:

Art der Stärke	Gewicht bei 100° getrocknet	Einige Tage über Wasser im Exsikkator aufbewahrt	Die Gewichtszunahme beträgt in	
			Grammen	Prozenten
Canna edulis.......	0,5973	0,7938	0,1965	32,898
Solanum tuberosum	0,5823	0,7738	0,1915	32,886
Maranta arundinacea	0,6204	0,8061	0,1857	29,932
Oryza sativa.......	0,6419	0,8185	0,1766	27,512
Triticum sativum...	0,6115	0,7757	0,1642	26,852
Zea Mays...........	0,61915	0,78235	0,1632	22,693

Wie die Zahlen zeigen, ist die Aufnahmefähigkeit für Wasser eine ziemlich verschiedene. Sie schwankt von 22,693% bei Zea Mays bis 32,898% bei Canna edulis. Man wird schließen müssen, daß die Körner, die wenig Wasser aufnehmen, dichter gebaut sind wie die anderen, die reichlich Wasser aufnehmen. Von unseren

sechs Stärkesorten lassen die Körner, die das meiste Wasser aufnehmen, eine Schichtung erkennen, die anderen nicht oder nur ganz ausnahmsweise. Die Wasseraufnahmefähigkeit bei den beiden Stärkesorten, die Flückiger untersucht hat, ist nicht identisch, wie die Tabelle zeigt, aber doch so wenig verschieden, daß das spezifische Gewicht dadurch nicht sonderlich beeinflußt werden wird.

Es kommt aber noch ein zweiter Punkt in Betracht. Es ist anzunehmen, daß die Stärkekörner, wenn sie sich mit Wasser sättigen, dabei aufquellen, wie wir das von Fasern und anderen Zellmembranen wissen. Wir haben auch das festgestellt, aber nur bei den beiden von Flückiger untersuchten Stärkesorten von Solanum und Maranta.

Drei typische Stärkekörner jeder Sorte in lufttrockenem Zustand (der Wassergehalt betrug bei Maranta 13,22%, bei Solanum 14,71%) wurden in Zählkammern gebracht und gemessen. Dann wurden die Kammern mit Wasser gefüllt und die Körnchen nach 18 Stunden wieder gemessen. Drittens ließen wir das Wasser verdunsten, die Körner wurden 5 Stunden bei 100° getrocknet und dann in fettem Oel gemessen. Die folgende Tabelle gibt die Zahlen.

	No.	Länge μ		Breite μ	
		Solanum	Maranta	Solanum	Maranta
I. 5 Stunden bei 100° getrocknet, dann in fettem Oel gemessen	1	56,05	41,30	38,35	26,55
	2	47,20	29,50	32,45	23,60
	3	39,825	28,025	28,025	23,60
II. Lufttrocken gemessen	1	56,05	41,30	38,35	26,55
	2	47,20	29,50	32,45	25,075
	3	41,30	28,025	29,50	23,60
III. 18 Stunden in Wasser, dann in Wasser gemessen	1	64,90	45,725	42,775	29,50
	2	51,625	33,925	35,40	26,55
	3	44,25	30,975	30,975	25,075

Größenzunahme in Prozenten.

I. 5 Stunden bei 100° getrocknet, dann in fettem Oel gemessen	1	100,00	100,00	100,00	100,00
	2	100,00	100,00	100,00	100,00
	3	100,00	100,00	100,00	100,00
II. Lufttrocken gemessen	1	100,00	100,00	100,00	100,00
	2	100,00	100,00	100,00	106,25
	3	103,73	100,00	105,23	100,00
III. 18 Stunden in Wasser, dann in Wasser gemessen	1	115,79	110,71	111,53	111,11
	2	109,38	111,61	109,09	112,50
	3	111,11	110,52	110,53	106,25

Es zeigt sich, daß die Körner im lufttrockenen, also wasserhaltigen Zustand zum Teil gar nicht, zum Teil unerheblich gequollen sind, so daß diese Zunahme für die Erklärung des Flückiger'schen Befundes keine Rolle spielt. Recht erheblich ist dagegen die Größenzunahme in Wasser (vergl. oben bei Canna). Diese Tatsache spielt ja für unsere Frage keine besondere Rolle. Immerhin wollen wir darauf aufmerksam machen, da es ja allgemein gebräuchlich ist, Stärkekörner in Wasser zu untersuchen und zu messen. Die so gefundenen Werte sind, wie die Tabelle zeigt, erheblich größer wie die der Körner in der lufttrockenen Handelsware. Ein Unterschied in der Größenzunahme in der Längs- und Querrichtung ist nicht ersichtlich.

Endlich haben wir nun noch zu berichten über die Bestimmung des spezifischen Gewichtes unserer sechs Stärkesorten. Die Methode, die wir dabei anwendeten, ist die folgende. Wir verdanken sie den freundlichen Ratschlägen von Professor Treadwell.

Zur Verwendung gelangte Regnault's Pyknometer für feste Körper. Wir teilen die Mothede ausführlich mit, weil das manchem vielleicht angenehm ist.

1. In das tarierte Pyknometer wird ein Quantum der Stärke (etwa 1,50 g) eingefüllt.

Pyknometer + Stärke = A
Pyknometer leer = B

Stärke = A — B.

2. Das Pyknometer, das die Stärke enthält, wird mit Alkohol gefüllt. Etwa vorhandene Luft wird mit der Luftpumpe entfernt und endlich genau zur Marke mit Alkohol bei T^0 aufgefüllt. Die Temperatur ist gleichgültig, wie sich ergeben wird.

Pyknometer + Stärke + Alkohol = C
Pyknometer leer = B

Stärke + Alkohol = C — B.

3. Pyknometer + Alkohol = D
Pyknometer leer = B

Alkohol = D — B.

4. Es ist vor dem Versuche in gewohnter Weise das Pyknometer mit Wasser ausgewogen.

Pyknometer + Wasser = E
Pyknometer leer = B

Wasser = E — B.

5. Dichte der Stärke verglichen mit Alkohol:

$$\frac{A - B}{(D - B) - (C - A)}$$

6. Dichte des Alkohols verglichen mit Wasser:

$$\frac{D - B}{E - B}$$

7. Dichte der Stärke verglichen mit Wasser = x.

$$\frac{A - B}{(D - B) - (C - A)} \times \frac{D - B}{E - B} = x.$$

Diese Zahl gilt für die Versuchstemperatur T^0. Um den Wert auf $+ 4^0$ umzurechnen, benutzt man folgende Formel:

$$x \times (St - t') + t'.$$

St ist die Dichte des Wassers bei der Temperatur T^0.

t' ist das Gewicht von 1 ccm Luft = 0,0012 g.

Nach dieser Berechnung haben wir für unsere Stärkesorten folgende spezifischen Gewichte gefunden:

Art der Stärke	bei 100° getrocknet	lufttrocken	Wasser-gehalt
Canna edulis	1,5255	1,5072	15,53%
Solanum tuberosum	1,5247	1,4919	14,71%
Maranta arundinacea	1,5215	1,5056	13,22%
Oryza sativa	1,5134	1,5057	11,81%
Zea Mays	1,4809	1,4795	12,54%
Triticum sativum	1,4696	1,4631	11,68%

Wie die Tabelle zeigt, haben wir bei Solanum und Maranta dieselbe Beobachtung gemacht wie Flückiger, wenn auch unsere Zahlen etwas abweichend sind. Das spezifische Gewicht des lufttrockenen Stärkekorns von Solanum ist, wie unsere Tabelle zeigt, ganz auffallend niedrig. Während das trockene Korn an zweiter Stelle steht, müßte das lufttrockene Korn an vierter Stelle stehen. Es ist kein Zweifel, daß sich die Kartoffelstärke hier ganz abweichend verhält.

Wenn man eine Erklärung dieser Erscheinung versucht, so könnte sie nur die folgende sein. Nach Arthur Meyer (Untersuchungen über die Stärkekörner 1891) bestehen die Stärkekörner aus Schichten feinster Krystallnadeln, den sogenannten Trichiten.

Die verschiedenen spezifischen Gewichte der getrockneten Körner können bedingt sein entweder durch verschiedene Dicke der Trichite oder verschiedene Größe der zwischen diesen befindlichen Zwischenräume oder durch beide Ursachen. Ueber die Größe der Zwischenräume bekommen wir eine Vorstellung durch die Wasseraufnahmefähigkeit der Körner. Körner, die reichlich Wasser aufnehmen, werden größere Zwischenräume haben als solche, die sich umgekehrt verhalten. Wenn man damit unsere Angaben über die Feststellung der Wasseraufnahme der Körner vergleicht, so zeigt sich fast durchgängig, daß spezifisch schwere Körner auch am meisten Wasser aufnehmen. Wir werden also annehmen müssen, daß je größer das Korn ist, auch die Zwischenräume zwischen den Trichiten entsprechend groß sind. Abweichend verhält sich in dieser Beziehung Triticum, das überhaupt Veranlassung zu der ganzen Untersuchung gegeben hat. Sein spezifisches Gewicht ist am niedrigsten von allen untersuchten, und damit ist die oben ausgesprochene Vermutung bestätigt worden. Sein spezifisches Gewicht ist niedriger wie das von Zea Mays. Interessant ist nun weiter, daß Triticum bezüglich der Wasseraufnahmefähigkeit weiter eine Ausnahme bildet und die Reihe unterbricht. Es sollte weniger Wasser aufnehmen wie Zea Mays, nimmt aber mehr auf. Wir möchten nun für diese Tatsache den Grund nicht in der Größe und der Dichtigkeit der Trichite suchen, sondern in dem schalenförmigen Bau des Stärkekorns, worauf wir schon oben hingewiesen haben.

Es erübrigt noch eine Vermutung auszusprechen über die Unregelmäßigkeit des Verhaltens von Solanum und Maranta, die uns bei Flückiger's Angaben auffiel, und die wir dann bestätigt haben. Das höhere spezifische Gewicht der Stärke von Solanum dürfte, wie schon gesagt, seine Ursache haben in der größeren Dicke der Trichite. Daß es dann im lufttrockenen, also wasserhaltigen Korn geringer ist wie bei Maranta, kann man dadurch erklären, daß die Zwischenräume zwischen den Trichiten bei Solanum größer sind wie bei Maranta. Daß die Größenzunahme des lufttrockenen Korns hier wahrscheinlich keine Rolle spielt, geht aus unseren oben mitgeteilten Messungen hervor. Entweder ließ sich überhaupt keine Größenzunahme nachweisen oder sie war so unbedeutend, daß die starken Differenzen des spezifischen Gewichtes durch sie nicht erklärt werden können.

Aus der pharmazeutischen Abteilung der Eidgenössischen technischen Hochschule in Zürich.
Von C. Hartwich.

Ueber den Harzbalsam von Pinus cambodgiana.

Von A. Wichmann.

(Eingegangen den 27. VII. 1912.)

Im nachfolgenden berichte ich über die chemische Untersuchung des Harzbalsams von *Pinus cambodgiana* aus Französisch-Hinterindien, soweit die geringe Menge des zur Verfügung stehenden Materials (40 g) eine solche zuließ. Das vorliegende Muster verdankte die pharmakognostische Sammlung der technischen Hochschule dem Direktor des Kolonialmuseums in Marseille, Herrn Professor Heckel.

Der Harzbalsam war fast frei von Verunreinigungen, undurchsichtig und von der Konsistenz eines dickflüssigen Honigs. Die Farbe war gelblich-grauweiß, der Geruch angenehm aromatisch, erinnernd an feines Terpentinöl, der Geschmack ohne besondere Schärfe, nur ein wenig bitter. In dünnen Schichten der Luft ausgesetzt, trocknete er zu einem undurchsichtigen, grauweißen Harze ein. Unter dem Polarisationsmikroskop zeigte er ganz kleine Krystalle (Nadeln und Täfeln).

Der Balsam war klar löslich in Aethylalkohol, Amylalkohol, Aether, Aceton, Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Benzol, Terpentinöl, Toluol, Essigäther und Xylol. Die Methylalkohollösung war ein wenig trüb, die Petroläther- und Benzinlösungen waren milchig trübe und gaben einen flockigen, grauweißen Absatz. In Wasser war der Balsam auch in der Wärme unlöslich, damit geschüttelt erteilte er jedoch demselben einen faden, etwas bitteren Geschmack. Die alkoholische Lösung rötete schwach Lackmuspapier, was auf Vorhandensein von freien Harzsäuren deutete.

Die Säurezahl war direkt bestimmt: 144,61—146,02, im Mittel 145,315; indirekt bestimmt: 147,42—148,82, im Mittel 148,12. Der Balsam gab keine Verseifungszahl, enthielt also voraussichtlich keine Ester.

Das ätherische Oel.

Der Balsam wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat war trüb, und es schwammen graugefärbte Oeltröpfchen

in ihm. Das Oel wurde mit Kochsalz ausgesalzen und durch Ausschütteln mit Aether vom Wasser im Scheidetrichter getrennt. Der Aether wurde abdestilliert und das Oel über Chlorcalcium getrocknet. Es bildete eine hellgelbe Flüssigkeit von angenehm aromatischem Geruch nach Terpentinöl. Der Geschmack war aromatisch, ein wenig brennend. Es war löslich in Aether, Aethyl-, Methylalkohol, Essigäther, Benzol, Chloroform, Petroläther. Das spezifische Gewicht betrug 0,892. Die Refraktion war bei 21° 1,48455. Bei Luftzutritt wurde das Oel braungelb und verharzte schließlich. Das frisch hergestellte Oel reagierte neutral, das an der Luft verharzte zeigte saure Reaktion. Die Ausbeute betrug 19,35%. Weitere Untersuchungen habe ich mit dem Oel nicht angestellt.

Die Harzsäuren.

Der nach der Wasserdampfdestillation zurückbleibende, vorsichtig getrocknete Harzkörper war hart, geruchlos und von gelblichweißer Farbe. Er wurde zuerst in einer kleinen Menge Alkohol gelöst, die Lösung filtriert und der Alkohol bei gelinder Wärme im Vakuum abgedampft. Der so gereinigte Körper wurde in viel Aether gelöst und die ätherische Lösung nach Tschirch, „Harze und Harzbehälter", zunächst durch fraktionierte Ausschüttelung mit 1% Ammoniumkarbonatlösung, dann mit 1% Natriumkarbonatlösung und zuletzt mit 1‰ und 1% Kalihydratlösung behandelt.

I. Die Ausschüttelung mit 1% Ammoniumkarbonatlösung.

24 g des von ätherischem Oel befreiten Balsams wurden in Aether gelöst und mit 1% Ammoniumkarbonatlösung ausgeschüttelt. Um die Hauptmenge der in Ammoniumkarbonat löslichen Säure zu gewinnen, waren 20 Liter der Lösung nötig, die in etwa 200 Ausschüttelungen verbraucht wurden. Ueber die Gewinnung der Reste dieser Säure vergleiche hinten. Der in dem Ammoniumkarbonatauszug gelöste Aether wurde durch Erwärmen entfernt, nach dem Erkalten filtriert und das Filtrat unter Umrühren in salzsäurehaltiges Wasser gegossen. Die Säure schied sich als eine weiße, leichte, flockige Masse aus. Sie wurde gereinigt durch mehrmaliges Auflösen in 1% Ammoniumkarbonatlösung und Ausfällen mit sehr verdünnter Salzsäure. Die Säure wurde weiter durch erneutes Lösen in Aether und Ausschütteln mit Ammoniumkarbonat noch gereinigt. Die Fällungen wurden einzeln gesammelt, gut mit destilliertem Wasser gewaschen bis die über-

schüssige Salzsäure und Ammoniumchlorid entfernt waren. Die Säure wurde zuerst zwischen Tonplatten ohne Anwendung von Wärme und dann im Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure unter Ausschluß von Licht getrocknet. Sie stellte dann ein weißes, lockeres, aschefreies, amorphes Pulver dar, das ohne Geruch und Geschmack war. Unter dem Einfluß von Luft und Licht veränderte sich die Farbe nach und nach in eine gelblichweiße.

Die Säure war löslich in Aether, Aethyl-, Methyl-, Amylalkohol, Aceton, Benzol, Eisessig, Essigäther, Chloroform, Toluol und Schwefelkohlenstoff, unlöslich in Wasser und Petroläther. In Petroläther veränderte sich die Säure zu gelbbraun gefärbten Tröpfchen. Die alkoholische Lösung reagierte schwach sauer.

Die Säure war nicht krystallisationsfähig. Wenigstens gelang es mir nicht, sie krystallinisch zu bekommen bei der Anwendung von Aethyl-, Methylalkohol oder einer Mischung von beiden als Krystallisationsmittel. Ich habe die Säure auch im luftverdünnten Raum sublimiert. (R. Eder: Ueber die Mikrosublimation von Alkaloiden im luftverdünnten Raum. Vierteljahresschrift der Zürcher naturf. Gesellsch. 1912.) Sie sublimiert bei 135° Badtemperatur und 55° Innentemperatur und 11 mm Druck als farblose Tröpfchen. Es war auch nicht möglich die Säure weder mit verdünnter, noch mit konzentrierter Bleiacetatlösung weiter zu zerlegen. Sie bildete ein in Alkohol lösliches Bleisalz. Sie war resistent gegen festes Kali. Die Säure begann zusammenzusintern bei 70° und schmolz zu braungelb gefärbten Tröpfchen bei 78°. Die Ausbeute war 14% des Balsams.

Die Elementaranalyse gab folgende Werte:

1. 0,1956 g Substanz ergaben 0,5185 g CO_2 = 72,30% C, 0,1687 g H_2O = 9,65% H.

2. 0,1460 g Substanz ergaben 0,3872 g CO_2 = 72,33% C, 0,1261 g H_2O = 9,66% H.

3. 0,1512 g Substanz ergaben 0,4008 g CO_2 = 72,29% C, 0,1300 g H_2O = 9,62% H.

Wenn man daraus das Mittel nimmt, so ergibt sich für

C 72,31%
H 9,64%

Daraus ermittelt sich die einfachste Formel $C_{11}H_{18}O_2$. Diese verlangt

C 72,47%
H 9,96%

Die Säure stimmt überein mit keiner der von Tschirch (l. c. I., S. 680) genannten Koniferensäuren.

Die für diese neue Harzsäure angenommene Formel $C_{11}H_{18}O_2$ bedingt ein Molekulargewicht von 182. Zur Ermittelung des wahren Molekulargewichts wurde die Beckmann'sche Siedepunktsmethode gewählt. Als Lösungsmittel wurde Aceton verwendet (Siedepunkt 56°). Die molekulare Siedepunktserhöhung für 100 g Aceton betrug 16,8°.

Sechs Bestimmungen ergaben folgende Zahlen:

1.	2.	3.	4.	5.	6.
166	188	205	180	188	176

Im Mittel: 185 — Berechnet für $C_{11}H_{18}O_2$: 182

Das so gefundene Molekulargewicht stimmt also gut mit dem aus der Formel berechneten überein.

Ich nenne die neue Harzsäure *Cambopinensäure*.

II. Die Ausschüttelung mit 1% Natriumkarbonatlösung.

Weil es schwer war, aus der ätherischen Lösung die letzten Reste der ersten Harzsäure mit 1% Ammoniumkarbonatlösung völlig zu entfernen, habe ich die 200 mal mit Ammoniumkarbonatlösung ausgeschüttelte ätherische Lösung 75 mal mit 1% Natriumkarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Lösung war dann erschöpft. Die alkalische Lösung wurde wie oben beschrieben mit verdünnter Salzsäure zerlegt. Das Säuregemisch, das aus der zweiten Säure mit geringen Mengen der ersten bestand, schied sich weiß, etwas körnig-flockig aus. Dieses Gemisch wurde so lange mit 1% Ammoniumkarbonatlösung behandelt, bis diese nicht mehr aufnahm. Die zweite Säure blieb zurück als gelblichweißes, klebrigkörniges Pulver. Durch wiederholtes Lösen in Natriumkarbonat und Ausfällen mit Salzsäure wurde sie schneeweiß erhalten. Sie wurde dann weiter gereinigt wie die erste Säure. Sie stellte ebenfalls ein schneeweißes, amorphes, geruch- und geschmackloses, aschenfreies Pulver dar. Gegen Luft und Licht war sie widerstandsfähiger wie die erste Säure. Sie begann bei 65° zusammenzusintern und schmolz bei 71°.

Gegen Lösungsmittel verhielt sie sich wie die Cambopinensäure, war aber in Petroläther klar löslich. Die alkoholische Lösung reagierte schwach sauer.

Versuche, sie krystallinisch zu erhalten und krystallinisch zu sublimieren, hatten ebensowenig Erfolg, wie bei der ersten Säure. Gegen festes Kali war sie widerstandsfähig. Mit verdünnter Bleiacetatlösung entstand keine Fällung, wohl aber gab eine konzen-

trierte Bleiacetatlösung Trübung und geringe Fällung. Die Ausbeute betrug 58% des Balsams.

Die Elementaranalyse des zuerst zwischen Tonplatten, dann im Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure getrockneten Körpers ergab folgende Zahlen:

1. 0,1653 g Substanz ergaben 0,4674 g CO_2 = 77,12% C, 0,1448 g H_2O = 9,8% H.

2. 0,1876 g Substanz ergaben 0,5320 g CO_2 = 77,34% C, 0,1667 g H_2O = 9,94% H.

3. 0,1115 g Substanz ergaben 0,3158 g CO_2 = 77,24% C, 0,0988 g H_2O = 9,92% H.

4. 0,2422 g Substanz ergaben 0,6881 g CO_2 = 77,48% C, 0,2101 g H_2O = 9,77% H.

Hieraus ergibt sich das Mittel für

C 77,30%
H 9,86%

Daraus berechnet für die Formel $C_{16}H_{24}O_2$

C 77,36%
H 9,75%

Die Molekulargewichtsbestimmung wurde nach derselben Methode wie bei der Cambopinensäure mit Aceton als Lösungsmittel ausgeführt.

Acht Bestimmungen ergaben folgende Zahlen:

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
208	237	230	247	240	236	252	255

Im Mittel	Molekulargewicht berechnet für $C_{16}H_{24}O_2$
238	248

Die Resultate stimmen also ziemlich gut mit der berechneten Formel überein.

Tschirch (l. c.) führt sieben mit Sodalösung isolierte Harzsäuren aus Koniferenharzen auf, die dieselbe Zusammensetzung haben, wie meine Säure. Es sind die folgenden:

Name der Säure	Schmelzpunkt	Gefunden in Prozenten C	H	Provenienz
α-Palabietinolsäure	90—95°	77,42	9,59	Pinus palustris-Harz
β-Palabietinolsäure	90—95°	77,22	9,53	Pinus palustris-Harz
α-Abietinolsäure	95—96°	77,34	9,55	Straßburger Terpentin
β-Abietinolsäure	93—94°	77,15	9,44	Straßburger Terpentin
α-Beljiabietinolsäure ...	95—96°	77,69	9,83	Russ. weißes Pech
β-Beljiabietinolsäure ...	95—96°	77,67	9,85	Russ. weißes Pech
Halepopinolsäure	148°	77,43	9,84	Pinus halepensis-Harz

Von allen diesen Säuren unterscheidet sich meine Säure durch den viel niedrigeren Schmelzpunkt. Sie ist daher mit keiner derselben identisch. Ich nenne sie *Cambopinonsäure*.

III. Ausschüttelung mit 1‰ und 1% Kalilauge.

Nachdem die ätherische Lösung mit 1% Natriumkarbonatlösung erschöpft war, habe ich möglicherweise noch weiter vorhandene Säuren mit 1‰ und 1% Kaliumhydroxydlösung zu isolieren versucht. Da nichts mehr in Lösung überging, waren also keine weiteren Säuren mehr in der ätherischen Lösung vorhanden. Es konnte die Lösung nur noch *Resen* enthalten.

Nach dem Abdampfen des Aethers blieb im Kolben ein hellgelber Rückstand zurück, der geruch- und geschmacklos, durchsichtig und von zähflüssiger Konsistenz war. Der Körper war sowohl in der Kälte, als auch in der Wärme völlig resistent gegen Kaliumhydroxyd. Er war löslich in Aethyl-, Methyl-, Amylalkohol, Aether, Aceton, Benzol, Chloroform, Essigäther, Toluol und Schwefelkohlenstoff, unlöslich in Wasser. Die Petrolätherlösung war trübe. In konzentrierter Schwefelsäure löste er sich mit dunkelroter Farbe. Wegen der kleinen Menge — die Ausbeute betrug 4% — war es nicht möglich, das Resen für die Elementaranalyse zu verarbeiten. Den sich als Resen charakterisierenden Körper nenne ich *Camboresen*.

Auf weitere Untersuchungen, z. B. auf Bernsteinsäure und Bitterstoff, wie sie in Koniferenharzen vorkommen, konnte ich nicht eingehen, da die Menge zu klein war.

Der Harzbalsam besteht also aus:

I. zwei freien, amorphen Harzsäuren:

1. durch Ausschüttelung mit 1% Ammoniumkarbonatlösung erhalten: *Cambopinensäure* $C_{11}H_{18}O_2$ . . . ca. 14%
2. durch Ausschüttelung mit 1% Natriumkarbonatlösung erhalten: *Cambopinonsäure* $C_{16}H_{24}O_2$. ca. 58%

II. dem ätherischen Oel . . . . ca. 20%

III. dem *Camboresen* . . . . ca. 4%

IV. Wasser und verunreinigenden Substanzen . . . . ca. 4%

Mitteilungen aus dem Pharmazeutischen Institute
der Herzoglichen Technischen Hochschule zu Braunschweig.

Vergleichende Untersuchungen über die Zusammensetzung des Ichthyolammoniums und einiger Ersatzpräparate.

Von H. Beckurts und H. Frerichs.

(Eingegangen den 2. VIII. 1912.)

Das „Ichthyolammonium“ oder kurz „Ichthyol“ genannte, in Wasser lösliche organische Schwefelpräparat der Firma Cordes Hermanni & Co. in Hamburg, das sich seit mehr als 25 Jahren in der Heilkunde in hervorragendem Maße bewährte, hat in den letzten Jahren Veranlassung zur Herstellung einer ganzen Anzahl ähnlicher Präparate gegeben, die von den Herstellern als „dem Ichthyol gleichwertig“ bezeichnet werden. Die von verschiedenen Autoren unternommenen chemischen Untersuchungen haben aber gezeigt, daß die äußerlich ziemlich gleichartigen Produkte in ihrer Zusammensetzung sich ganz wesentlich voneinander und besonders vom Ichthyol unterscheiden.

Durch die im nachfolgenden beschriebenen Versuche beabsichtigten wir, aus Anlaß einer Klage, wie solche auch in medizinischen und pharmazeutischen Fachkreisen über mangelhaften Ersatz der Originale durch Ersatzpräparate verbreitet werden, festzustellen, ob das aus verschiedenen Apotheken entnommene Ichthyol eine gleichmäßige Zusammensetzung besitzt, und ob die bekannteren Ersatzpräparate in ihrer Zusammensetzung dem Ichthyol so ähnlich sind, daß sie vom pharmazeutischen Standpunkte aus als Ersatzpräparate überhaupt in Frage kommen können.

In der Literatur finden sich verschiedene Arbeiten über die Beschaffenheit und die Zusammensetzung der fraglichen Präparate. In den Arbeiten wird bezüglich des Untersuchungsganges darauf hingewiesen, daß sich die chemische Untersuchung nur erstrecken kann auf die Bestimmung des Trockenrückstandes, des Gehaltes an Ammoniumsulfat, an Gesamt-Ammoniak und an Gesamt-Schwefel, da die Zusammensetzung solcher Präparate keine einheitliche ist. Es liegen vielmehr wässerige Lösungen vor von Ammonsalzen organischer Sulfonsäuren, Sulfonen, Ammoniumsulfat und

geringen Mengen schwefelarmer Kohlenwasserstoffe, denen z. B. das Ichthyol in der Hauptsache seinen Geruch verdankt.

Zunächst wollen wir die bisher veröffentlichten Untersuchungsergebnisse hier kurz anführen. Bezüglich des gefundenen Gesamtschwefels bemerken wir vorweg, daß die Werte nicht ohne weiteres vergleichbar sind, da bei schwefelreichen Präparaten, insbesondere beim Ichthyol, nach der Methode von Carius häufiger zu niedrige Werte gefunden worden sind. Der Gehalt an sulfidisch gebundenem oder nicht oxydiertem Schwefel kann nicht direkt bestimmt werden — bisher wurde hierfür noch keine Methode gefunden —, er muß vielmehr berechnet werden aus dem Gesamtschwefel, dem sulfonisch gebundenen Schwefel und dem als Sulfat vorhandenen Schwefel. Zieht man vom Gesamtschwefel die Summe der beiden letzteren ab, so erhält man die Menge des sulfidisch gebundenen Schwefels. Aus dem oben angeführten Grunde sind daher auch die für den sulfidisch gebundenen Schwefel angegebenen Werte nicht vergleichbar.

Kothmeyer[1]) stellte die Unterscheidungsmerkmale zwischen Ichthyolum germanicum (Ichthyolammonium der Firma Cordes Hermanni & Co. in Hamburg) und dem von der Firma G. Hell & Co. in Troppau hergestellten Ichthyolersatzmittel, Ichthyolum austriacum (jetzt Petrosulfol genannt) fest. Das untersuchte deutsche Präparat besaß einen Trockenrückstand von 45% (bei 100° getrocknet) und enthielt 21,1% Gesamtschwefel (berechnet auf Trockensubstanz). Das Petrosulfol enthielt bei einem Trockenrückstand von 42—43% einen Gesamtschwefelgehalt von 16,3% (auf Trockensubstanz berechnet).

Goliner[2]) berichtete über das Isarol. Es soll in der Trockensubstanz 17—19% Schwefel enthalten.

G. J. Witol[3]) berichtete über die Untersuchung von Petrosulfol. Den Trockenrückstand fand er zu 54,71% und darin den Gehalt an Schwefel zu 16,27%.

R. Thal[4]) unterzog folgende Präparate einer eingehenden Untersuchung: 1. Ichthyol der Firma Cordes Hermanni & Co. in Hamburg; 2. Ammonium sulfoichthyolicum (jetzt Isarol genannt) der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel; 3. Trasulfan der Firma Reichold & Co. in Binningen (Schweiz) und Ammonium

[1]) Wien. klin. Rundschau 1898.
[2]) Therapeut. Monatshefte 1903, 151.
[3]) Pharm. Zentralh. 1904, 198.
[4]) Apoth.-Ztg. 1906, 431.

sulfoichthyolicum (jetzt Piscarol genannt) der Firma Lüdy & Co. in Burgdorf (Schweiz).

Verfasser erhielt folgende Werte in Prozenten:

	1.	2.	3.	4.
Trockenrückstand	55,66	54,48	37,71	39,83
Gesamtammoniak	3,15	5,11	1,38	3,32
Gesamtschwefel	9,70	9,42	5,30	5,75
Ammoniumsulfat	5,72	12,94	1,93	8,05
In der organischen Trockensubstanz:				
Ammoniak	3,36	4,28	2,48	3,93
Gesamtschwefel	17,68	15,14	13,66	11,95
Vom Schwefel waren:				
sulfonisch gebunden . .	6,32	8,04	4,66	7,38
sulfidisch gebunden . .	11,36	7,10	9,00	4,57
Verhältnis des sulfonisch zum sulfidisch gebundenen Schwefel:	1 : 1,79	1 : 0,88	1 : 1,93	1 : 0,62

H. v. Hayek[1]) stellte vergleichende Untersuchungen an über die Zusammensetzung des Ichthyols und des von der chemischen Fabrik von Heyden in Radebeul hergestellten Ichthynats. Er fand bei drei Mustern Ichthyol und einem Muster Ichthynat „Heyden“ folgende Werte in Prozenten:

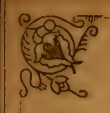
	Ichthyol I	Ichthyol II	Ichthyol III	Ichthynat „Heyden“
Trockensubstanz . . .	52,69 53,06	62,13 62,51	55,21 54,98	53,89 53,93
Ammonsulfat	5,94 6,07	6,77 6,92	6,27 5,86	5,94 6,49
Gesamtammoniak . . .	2,97 3,02 2,98	3,46 3,64 3,89	2,98 2,99 3,12	3,48 3,33 3,58
Gesamtschwefel (ber. auf Trockensubstanz)	17,19 17,47	16,35 16,07	17,01 16,39	16,05 16,15
Oxydierter Schwefel (berechnet auf Trockensubstanz)	4,89 5,19	5,55 4,93	4,77 4,99	4,70 4,57
Nichtoxydierter wirksamer Schwefel (ber. auf Trockensubstanz)	12,29	10,97	11,82	11,46

Verfasser bezeichnet das Ichthynat als dem Ichthyol in jeder Beziehung gleichwertig. (Fortsetzung folgt.)

---

[1]) Wien. klin. Rundschau 1907, No. 7 u. 8.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.




ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und H. Beckurts.

Band 250. Heft 7.



BERLIN.
Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.
1912.




Ausgegeben den 5. Oktober 1912.

INHALT.

Seite

Eingegangene Beiträge.

P. W. Danckwortt, Zur Kenntnis des Protopins und Kryptopins.
J. Klimont, Untersuchungen über das Bromadditionsvermögen organischer Verbindungen auf maßanalytischem Wege.
C. Mannich und **W. Krösche**, Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin.
K. Feist, Zur Tanninfrage.
M. Scholtz, Die Alkaloide der Pareirawurzel.

(Geschlossen den 29. IX. 1912.)

Diese Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften (in der Regel monatlich einmal) in einem jährlichen Umfange von 40 bis 50 Bogen. Ladenpreis für den Jahrgang Mk. 12,—.

Alle Beiträge für das „Archiv" sind an die

Archiv-Redaktion

Herrn Geh. Reg.-Rat Professor Dr. *E. Schmidt* in Marburg (Hessen) oder Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. *H. Beckurts* in Braunschweig, alle die Anzeigen u. s. w., überhaupt die Archiv-Verwaltung und den Wohnungswechsel betreffenden Mitteilungen an den

Deutschen Apotheker-Verein

Berlin NW 87, Levetzowstr. 16b

einzusenden.

Derselbe Verfasser[1]) berichtete über die Ergebnisse der Untersuchung von sieben Proben Ichthyol der Firma Cordes Hermanni & Co. in Hamburg, die aus verschiedenen Städten in Originalpackung bezogen waren:

	Ichthyol							Größte
No.	1	2	3	4	5	6	7	Differenz
			In Prozenten:					
Trockensubstanz	54,20	54,09	53,37	53,16	51,70	54,96	53,49	3,26
Ammoniak . .	2,93	2,97	2,97	2,97	3,02	3,00	3,11	0,18
Ammonsulfat .	5,85	5,84	5,90	5,87	5,95	5,73	5,92	0,22
			In Prozenten der Trockensubstanz:					
Gesamtschwefel	17,89	18,09	17,55	17,38	15,58	16,46	16,25	2,51
Oxydierter Schwefel . .	3,66	3,94	4,16	3,95	4,04	3,77	4,09	0,50
Nicht oxydierter Schwefel . .	14,23	14,15	13,39	13,43	11,54	12,69	12,16	2,69

Verfasser kam zu der Schlußfolgerung, daß das Ichthyol in seiner Zusammensetzung beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist, die in der Natur des Rohmaterials begründet erscheinen, sich aber, wie die Erfahrung lehrt, in zulässigen Grenzen bewegen. Diesen Ausführungen gegenüber bemerkte die Ichthyol-Gesellschaft Cordes Hermanni & Co.[2]), daß die Schwankungen in der Zusammensetzung des Ichthyols in Wirklichkeit nicht so erheblich sind, wie sie von v. Hayek gefunden wurden.

Ueber die Zusammensetzung einer größeren Zahl organischer Schwefelpräparate, die als Ersatz für Ichthyol empfohlen werden, berichtete F. W. Passmore[3]). Seine Untersuchungen ergaben folgende Resultate in Prozenten:

	Trockenrückstand bei 100°	Gesamt-Ammoniak	Gesamt-Schwefel	Ammoniumsulfat	Ammoniumchlorid	Organ. Trockenrückstand	Gesamt-S. im organ. Trockenrückstand	Sulfid-S. im organ. Trockenrückstand
Ichthyol . . .	55,7	3,16	10,72	5,94	0,03	49,73	18,66	12,51
Ichthynat . . .	53,5	3,53	8,25	6,60	0,04	46,86	14,19	6,85
Ichtosan . . .	53,9	2,74	8,24	1,69	0,30	51,91	15,08	6,70
Isarol	54,3	2,82	8,67	2,76	0,07	51,47	15,54	7,82
Lithyol	50,8	4,50	7,57	10,35	1,23	39,22	12,90	4,07
Petrosulfol . .	60,7	2,54	10,07	Spur	0,27	60,43	16,66	9,11
Piscarol	50,7	3,75	7,82	9,28	Spur	41,42	13,44	7,27
Fossilol	51,9	3,15	8,57	5,65	0,09	46,16	15,60	8,67
Subitol	47,9	3,33	8,05	7,63	0,16	40,11	15,46	9,08

[1]) Pharm. Ztg. 1907, S. 952.
[2]) Pharm. Ztg. 1907, S. 994.
[3]) Midl. Drugg. and Pharm. Rev. 1910, 44, 154.

Sieben Muster Ichthyol, bezogen aus verschiedenen Apotheken des Reiches, und folgende Ersatzpräparate (bezogen in Originalgefäßen zu 0,5 bezw. 0,25 kg) wurden von uns der quantitativen chemischen Untersuchung unterzogen:

1. Ichthammon der Firma F. Reichelt, G. m. b. H. in Breslau;
2. Ichthium der Chemischen Fabrik Westend in Charlottenburg;
3. Ichthynat der Chemischen Fabrik von Heyden in Radebeul;
4. Isarol der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel;
5. Petrosulfol von G. Hell & Co. in Troppau und Wien;
6. Pisciol der Chemischen Fabrik von Hoeckert & Michalowsky, Berlin-Rixdorf;
7. Subitol von Chas. Zimmermann & Co. in London.

Wir bestimmten darin den Trockenrückstand, den Gesamt-Schwefelgehalt, den Sulfatschwefel, das Gesamtammoniak und den bei der Verbrennung verbleibenden Rückstand nach den weiter unten beschriebenen Methoden.

Der Sulfatschwefel wurde auf Ammonsulfat umgerechnet. Von dem Gesamtammoniak wurde das als Ammonsulfat vorhandene Ammoniak abgezogen, und aus dem Rest der sulfonisch gebundene Schwefel nach dem Vorschlage von R. Thal[1]) berechnet. Der sulfidisch gebundene Schwefel ergab sich dann durch Subtraktion des Sulfatschwefels und des sulfonisch gebundenen Schwefels vom Gesamtschwefel.

In den nachfolgenden drei Tabellen sind die ermittelten Werte aufgeführt und zwar in der Tabelle I auf die Substanz direkt, in der Tabelle II auf Trockensubstanz und in der Tabelle III auf Trockensubstanz nach Abzug des Ammoniumsulfats (organische Trockensubstanz) berechnet.

Zu den Untersuchungsergebnissen bemerken wir folgendes:

Die Bestimmung des Trockenrückstandes wurde in der Weise ausgeführt, daß in flachen Porzellanschalen ca. 5 g des Präparats in einem Wassertrockenschrank so lange getrocknet wurden, bis ein mehrstündiges Trocknen einen Gewichtsverlust von nicht mehr als 0,2% ergab. Von einem Trocknen bis zur Gewichtskonstanz wurde deswegen Abstand genommen, weil beim Trocknen außer Wasser auch andere flüchtige Verbindungen allmählich entweichen.

---

[1]) Apoth.-Ztg. 1906, 431.

Tabelle I.

		Trocken-rückstand	Gesamt-Schwefel	Sulfat-Schwefel	Sulfonischer Schwefel	Sulfidischer Schwefel	Gesamt-Ammoniak	Ammonium-sulfat	Asche
		In Prozenten:							
Ichthyol der Firma Cordes Hermanni & Co., bezogen aus verschiedenen Apotheken.	No. 1	56,84	11,27	1,515	2,65	7,105	3,02	6,25	0,074
	„ 2	55,86	10,91	1,451	2,71	6,749	2,98	5,98	0,07
	„ 3	55,98	11,055	1,50	2,69	6,865	3.02	6,19	0,07
	„ 4	53,99	10,74	1,45	2,66	6,63	2,955	5,98	0,06
	„ 5	55,53	10,855	1,511	2,54	6,804	2,95	6,23	0,05
	„ 6	56,16	11,02	1,48	2,71	6,83	3,01	6,10	0,05
	„ 7	56,16	11,32	1,465	2,76	7,095	3,02	6,01	0,06
Ichthammon „Reichelt“ . .		54,80	10,375	0,355	3,96	6,06	2,48	1,46	0,08
Ichthium		51,86	8,08	1,537	5,04	1,503	4,31	6,34	0,188
Ichthynat . . .		55,41	8,13	1,743	2,917	3,47	3,40	7,19	0,19
Isarol		52,24	7,49	1,251	2,98	3,259	2,915	5,16	0,08
Petrosulfol . .		57,45	9,22	Spuren	4,56	4,66	2,42	Spuren	0,236
Pisciol . .	a)	51,10	8,04	0,925	4,18	2,935	3,21	3,82	—
	b)	52,70	8,33	0,97	4,25	3,11	3,29	4,00	—
Subitol		54,35	8,43	1,35	3,14	3,94	3,10	5,57	0,09

Tabelle II.

		Gesamt-Schwefel	Sulfat-Schwefel	Sulfonischer Schwefel	Sulfidischer Schwefel	Gesamt-Ammoniak	Ammonium-sulfat
		In Prozenten der Trockensubstanz:					
Ichthyol der Firma Cordes Hermanni & Co, bezogen aus verschiedenen Apotheken.	No. 1	19,83	2,67	4,66	12,50	5,31	11,01
	„ 2	19,53	2,60	4,85	12,08	5,33	10,72
	„ 3	19,74	2,68	4,80	12,26	5,43	11,06
	„ 4	19.90	2,69	4,93	12,28	5,47	11,10
	„ 5	19,55	2,72	4,58	12,24	5,31	11,22
	„ 6	19,62	2,64	4,82	12,16	5,36	10,89
	„ 7	20,15	2,61	4,91	12,63	5,38	10,77
Ichthammon „Reichelt“ . .		18,93	0,65	7,22	11,06	4,53	2,67
Ichthium		15,58	2,96	9,72	2,90	8,31	12,22
Ichthynat		14,67	3,15	5,26	6,26	6,14	12,79
Isarol		14,35	2,40	5,70	6,25	5,58	9,88
Petrosulfol . . .		16,05	Spuren	7,94	8,11	4,21	Spuren
Pisciol . . .	a)	15,73	1,81	8,18	5,74	6,28	7,48
	b)	15,80	1,84	8,06	5,90	6,24	7,59
Subitol		15,51	2,48	5,78	7,25	5,70	10,25

Tabelle III.

		Gesamt-Schwefel	Sulfonischer Schwefel	Sulfidischer Schwefel
		In Prozenten der organischen Trockensubstanz:		
Ichthyol der Firma Cordes Hermanni & Co., bezogen aus verschiedenen Apotheken.	No. 1	19,28	5,24	14,04
	„ 2	18,96	5,43	13,53
	„ 3	19,18	5,40	13,78
	„ 4	19,36	5,55	13,81
	„ 5	18,95	5,16	13,79
	„ 6	19,06	5,41	13,65
	„ 7	19,66	5,50	14,16
Ichthammon „Reichelt"		18,78	7,42	11,36
Ichthium		14,38	11,07	3,31
Ichthynat		13,21	6,03	7,18
Isarol		13,26	6,32	6,94
Petrosulfol		16,05	7,94	8,11
Pisciol (Mittel von a und b)		15,08	8,78	6,30
Subitol		14,52	6,44	8,08

Die Bestimmung des Gesamtschwefels in organischen Schwefelpräparaten nach der Methode von Carius bereitet insofern Schwierigkeiten, als das Erhitzen der Substanz mit Salpetersäure im Bombenrohr auf 300° während mehrerer Stunden nicht immer zur vollständigen Oxydation ausreichen soll, besonders nicht bei dem schwefelreichen Ichthyol. W. Hinterskirch[1]) erhielt nach dieser Methode nur dann brauchbare Resultate, wenn er weniger als 0,3 g Substanz anwendete, oder wenn er das Erhitzen der Rohre nach dem Ablassen des Druckes und erneutem Zuschmelzen am folgenden Tage noch mehrere Stunden fortsetzte. Da die Bestimmung nach Carius viel Zeit und Arbeit und das Vorhandensein eines Schießofens erfordert, so schlug Hinterskirch (l. c.) eine von ihm ausgeprobte Methode vor, bei der als Oxydationsmittel Natriumsuperoxyd verwendet wird. Wie Verfasser bei dem Ausproben der Methode feststellten, verläuft die Oxydation mit reinem Natriumsuperoxyd unter heftigen Explosionserscheinungen, und bei Verwendung von Kaliumkarbonat als Verdünnungsmittel kann es vorkommen, daß erhebliche Verluste an Schwefel eintreten. Auch spielt der Wassergehalt des Präparats eine Rolle. Man muß daher ein bestimmtes Mischungsverhältnis wählen und das Erhitzen auf ganz bestimmte Weise

[1]) Zeitschr. analyt. Chem. 1907, 241.

vornehmen, wenn man Resultate erhalten will, die mit den nach der Carius-Methode zu erhaltenden nicht differieren.

Die von Hinterskirch empfohlene Methode bietet demnach der Carius-Methode gegenüber kaum Vorteile. Vor allen Dingen ist sie nicht derart leicht ausführbar, daß sie einen weniger geübten Analytiker sicher zu richtigen Resultaten führt.

Um festzustellen, welche Methode in dieser Hinsicht empfehlenswert ist, stellten wir folgende Versuche an. Zunächst erprobten wir die Methode des Schmelzens der Substanz mit Soda und Salpeter im einseitig zugeschmolzenen Rohr. Zirka 0,8 g Ichthyol wurden auf 5 g einer Mischung von 1 Teil Salpeter und 7 Teilen wasserfreiem Natriumkarbonat im Trockenschrank bei ca. 100° getrocknet. Die trockene Masse wurde mit dem Soda-Salpetergemisch verrieben und in ein einseitig zugeschmolzenes Rohr aus Kaliglas eingefüllt. Die Schale wurde mit weiteren Mengen des Gemisches nachgespült, so daß in dem Rohr insgesamt 40 g der Mischung enthalten waren. Nunmehr wurde das Rohr vom offenen Ende her in einem Verbrennungsofen bis zur Rotglut erhitzt. Hierbei konnte das Entweichen von bläulichen, eigenartig riechenden Dämpfen nicht vermieden werden. Nach dem Erkalten wurde das Rohr zertrümmert und mit Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und zur Abscheidung der Kieselsäure zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit heißem salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen und im Filtrat in üblicher Weise die Schwefelsäure als Baryumsulfat gefällt. Da die hierbei erhaltenen Resultate erheblich zu niedrig ausfielen, so wurde diese Methode als unbrauchbar für die Bestimmung des Schwefelgehaltes im Ichthyol erkannt. Die Fehlerquelle dürfte darin liegen, daß beim Erhitzen leicht flüchtige Schwefelverbindungen unzersetzt entweichen. Die Oxydation des Schwefels im geschlossenen Rohr erschien uns daher sicherer.

Die Tatsache, daß bei der Carius-Methode die Gesamtschwefelbestimmung in organischen Schwefelpräparaten häufig zu niedrig ausfallen, ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Sulfonsäuren der Oxydation mit Salpetersäure mehr oder weniger widerstehen. Hinterskirch stellte bei seinen Versuchen fest (l. c.), daß selbst bei einem Erhitzen auf 300° während mehrerer Stunden die Resultate häufig um 1,5—2% zu niedrig ausfallen. Um eine vollständige Ueberführung des im Ichthyol enthaltenen Schwefels in Schwefelsäure sicher zu erreichen, schlugen wir folgende Wege ein: Etwa 0,3—0,5 g Ichthyol wurden mit ca. 4 ccm rauchender Salpetersäure ca. 9 Stunden im Bombenrohre erhitzt, wobei die

Temperatur allmählich auf 260—275° gesteigert wurde derart, daß die Rohre etwa 6 Stunden dieser höheren Temperatur ausgesetzt waren. Nach dem Oeffnen der Rohre wurde die Flüssigkeit in eine Porzellanschale übergespült, mit 8 g Natriumkarbonat alkalisch gemacht und zur Trockne verdampft. Die trockene Masse wurde in einen geräumigen Nickeltiegel mit gut schließendem Deckel gebracht und der Tiegel in die Oeffnung einer schräg gestellten Asbestplatte gesetzt, um beim Erhitzen den Einfluß der Heizgase zu vermeiden. Darauf wurde mit einer nicht zu großen Flamme so lange erhitzt, bis die Masse gleichmäßig geschmolzen war. Die Schmelze wurde nach dem Erkalten in Wasser gelöst und mit Salzsäure angesäuert. In der Lösung wurde in üblicher Weise die Schwefelsäure als Baryumsulfat gefällt. Nach dieser Methode erhielten wir bei einem Muster Ichthyol folgende Werte:

0,4360 g Substanz ergaben 0,3535 g $BaSO_4$ = 11,14% S.
0,3560 g Substanz ergaben 0,2825 g $BaSO_4$ = 10,90% S.

Bei einem zweiten Muster ergaben:

0,3450 g Substanz 0,2675 g $BaSO_4$ = 10,65% S.

Wurde die Substanz in der gleichen Weise nur nach Carius oxydiert und dann in der üblichen Weise in der Flüssigkeit die Schwefelsäure direkt gefällt, so wurden bei den gleichen Mustern folgende Werte erhalten:

Muster I.

0,3895 g Substanz ergaben 0,3155 g $BaSO_4$ = 11,12% S.
0,3240 g Substanz ergaben 0,2595 g $BaSO_4$ = 10,99% S.

Muster II.

0,3250 g Substanz ergaben 0,2540 g $BaSO_4$ = 10,74% S.

Die gleiche Arbeitsweise wurde bei der Bestimmung des Gesamtschwefels in folgenden Präparaten: Ichthyum, Ichthynat, Isarol und Subitol mit folgenden Ergebnissen durchgeführt:

	Nach der Oxydation mit Salpetersäure mit Natriumkarbonat eingedampft und geschmolzen	Nach der Oxydation mit Salpetersäure direkt gefällt
Ichthium	7,92%	8,06%, 8,08%
Ichthynat	8,03%, 7,96%	8,13%
Isarol	7,45%, 7,48%	7,49%
Subitol	8,40%	8,46%

Aus diesen Bestimmungen ergibt sich, daß der Gesamtgehalt an Schwefel im Ichthyol und ähnlichen organischen Schwefelpräparaten sich nach der Methode von Carius ohne besondere

Schwierigkeiten bestimmen läßt, wenn man 0,3—0,5 g Substanz mit etwa 4 ccm rauchender Salpetersäure ca. 9 Stunden lang auf 260—275° erhitzt.

Ein weiterer Beweis für die Brauchbarkeit der Carius-Methode ist die Tatsache, daß bei der Ausführung von Bestimmungen des Gesamtschwefelgehaltes in anderen Mustern Ichthyol und Ersatzpräparaten desselben bei Doppelbestimmungen sehr gut übereinstimmende Resultate erhalten wurden, nämlich: 10,92 bezw. 10,90%, 10,84 bezw. 10,87%, 11,37 bezw. 11,27% und 9,50 bezw. 9,47%.

Wurde die Substanz mit rauchender Salpetersäure im Bombenrohr auf 300° erhitzt, so zersprangen uns fast regelmäßig die Rohre. Der Schwefelgehalt wurde aber auch in den wenigen Fällen, wo die Rohre den starken Druck aushielten, nicht höher gefunden. Ein Erhitzen der Rohre auf 300° ist demnach nicht nötig, man kommt mit einer Temperatur von 260—275° aus, wenn man nur wenigstens 9 Stunden erhitzt und wenigstens 4 ccm rauchender Salpetersäure anwendet.

Zur Bestimmung des Gesamtschwefels ist auch die von Thal empfohlene Methode brauchbar, bei der man einen Schießofen nicht nötig hat. Nach dieser Methode soll man ca. 1 g Ichthyol zweimal mit je 20 ccm rauchender Salpetersäure abdampfen und den sirupösen Rückstand nach dem Verreiben mit 5 g einer Mischung aus 4 Teilen wasserfreier Soda und 3 Teilen Salpeter schmelzen. Die mit Salzsäure angesäuerte Lösung der Schmelze soll zwecks Abscheidung der Kieselsäure in üblicher Weise zur Trockne verdampft werden und darauf in dem Filtrate der Lösung des Rückstandes die Schwefelsäure bestimmt werden. In dem Ichthyol No. 3 fanden wir nach dieser Methode unter Anwendung eines Nickeltiegels, wodurch sich die Abscheidung der Kieselsäure erübrigte:

aus 0,7850 g Substanz 0,6245 g $BaSO_4$ = 10,93% S,
aus 0,8995 g Substanz 0,7080 g $BaSO_4$ = 10,81% S,
aus 0,9360 g Substanz 0,7395 g $BaSO_4$ = 10,85% S.

Nach der Methode von Carius waren darin 11,055% S ermittelt. Die Resultate, die bei der Methode von Thal erhalten wurden, stimmen also mit denen nach der Methode von Carius erhaltenen leidlich überein. Wir empfehlen jedoch die nachfolgende Modifikation dieser Methode, da beim Schmelzen des mit rauchender Salpetersäure oxydierten Rückstandes von Ichthyol mit Soda und Salpeter, wenn nicht ganz vorsichtig erhitzt wird, eine starke Ver-

puffung infolge der vorhandenen großen Menge noch nicht oxydierter organischer Substanzen eintritt, wobei Teile der Schmelze aus dem Tiegel herausfliegen.

„Etwa 0,5 g Ichthyol werden dreimal mit je 10 ccm rauchender Salpetersäure abgedampft und der dickliche Rückstand mit 5 g einer Mischung aus 4 Teilen wasserfreier Soda und 3 Teilen Salpeter verrieben. Die Mischung wird möglichst vollständig in einen geräumigen Nickeltiegel gebracht und die Schale mehrere Male mit einigen Tropfen Wasser nachgespült. Nach dem Trocknen wird die Masse vorsichtig geschmolzen. Die Schmelze wird mit heißem Wasser aufgenommen und filtriert. In dem Filtrat wird nach dem Ansäuern mit Salzsäure die Schwefelsäure in üblicher Weise als Baryumsulfat gefällt."

Bei dieser Arbeitsweise erhielten wir:

aus 0,4455 g Ichthyol No. 3 0,3600 g $BaSO_4$ = 11,10% S.

Die Bestimmung nach Carius ergab im Mittel 11,055% S.

Die Bestimmung des als Sulfat vorhandenen Schwefels ließ sich bequem nach der von Thal (l. c.) empfohlenen Methode ausführen, nach welcher eine Ausscheidung der Ichthyolsulfosäure durch Zusatz von frischem Hühnereiweiß und etwas konzentrierter Salzsäure erfolgt, worauf im Filtrat die vorhandene Schwefelsäure kalt mit Chlorbaryum gefällt wird. Wir verfuhren in der Weise, daß zu einer Auflösung von nicht mehr als 4 g des Präparates in ca. 300 ccm Wasser das mit etwa 100 ccm Wasser verrührte Eiweiß von einem mittelgroßen Ei gebracht wurde. Nach Zusatz von 5 ccm 25%iger Salzsäure wurde auf 500 ccm aufgefüllt und nach dem Umschütteln filtriert. In 200 ccm des Filtrats wurde die Schwefelsäure kalt gefällt und das Baryumsulfat in üblicher Weise zur Wägung gebracht.

Die Menge des vorhandenen sulfonisch gebundenen Schwefels konnte nur durch die von Thal (l. c.) empfohlene Berechnungsweise ermittelt werden. Thal läßt von dem gefundenen Gesamtammoniak die als Ammonsulfat vorhandene Menge Ammoniak abziehen und aus dem verbleibenden Rest den sulfonisch gebundenen Schwefel in der Weise berechnen, daß auf 17 Teile Ammoniak 32 Teile Schwefel kommen.

Eine brauchbare Methode zur direkten Bestimmung des sulfonisch gebundenen Schwefels gibt es bisher nicht. v. Hayek[1]) empfiehlt zwar, zur Bestimmung des insgesamt vorhandenen oxy-

---

[1]) Wien. klin. Rundschau 1907, No. 7/8.

dierten Schwefels, nämlich des als Sulfat und des in sulfonischer Bindung vorhandenen Schwefels, die schwach mit Salzsäure angesäuerte Lösung des Ichthyols mit Baryumchlorid zu fällen, und den Niederschlag nach dem Auswaschen zu glühen. Bei dieser Arbeitsweise fällt nach seiner Ansicht die Ichthyolsulfosäure quantitativ als ichthyolsulfosaures Baryum aus, und die beim Glühen verbleibende Menge Baryumsulfat soll dem insgesamt als Sulfat und als Sulfonsäure vorhandenen oxydierten Schwefel entsprechen.

Durch folgende Versuche konnten wir den Nachweis erbringen, daß die Ansicht v. Hayek's nicht richtig ist, und daß nicht der ganze sulfonisch gebundene Schwefel als Baryumsulfat zur Wägung gelangt. Erhitzt man organische Sulfonsäuren mit Salzsäure unter Druck, so erfolgt bekanntlich mehr oder weniger vollständig die Ausscheidung der Sulfonsäuregruppe als Schwefelsäure. Wir erhitzten etwa 1 g Ichthyol No. 3 mit einer Mischung von 5 ccm rauchender Salzsäure und 10 ccm Wasser in einem zugeschmolzenen Bombenrohr längere Zeit auf etwa 200—210°. Nach dem Erhitzen wurde der Rohrinhalt mit Wasser verdünnt und filtriert. Im Filtrat wurde in üblicher Weise die vorhandene Schwefelsäure als Baryumsulfat gefällt. Bei verschieden langem Erhitzen erhielten wir folgende Werte:

bei sechsstündigem Erhitzen ergaben:

1,1300 g Ichthyol 0,3260 g $BaSO_4$ = 3,95% S,
0,8270 g Ichthyol 0,2410 g $BaSO_4$ = 4,00% S;

bei zwölfstündigem Erhitzen ergaben:

1,1630 g Ichthyol 0,3400 g $BaSO_4$ = 4,01% S.

Zieht man von dem auf diese Weise gefundenen Schwefel die als Sulfat vorhandene Menge (Ichthyol No. 3 enthält 1,5% Sulfatschwefel) ab, so würde sich, wenn die Abspaltung der Sulfonsäuregruppe quantitativ erfolgt, der sulfonisch gebundene Schwefel zu 2,5% ergeben.

Derselbe Versuch ergab bei Petrosulfol, in welchem Sulfatschwefel nur in Spuren vorhanden war, bei sechsstündigem Erhitzen aus

0,9957 g Substanz 0,2245 g $BaSO_4$ = 3,1% Schwefel.

Da Sulfatschwefel fast vollkommen fehlte, so mußte der bei diesem Versuche gefundene Schwefel sämtlich als sulfonisch gebundener Schwefel im Petrosulfol enthalten sein.

Bei der Bestimmung des oxydierten Schwefels nach dem von v. Hayek empfohlenen Verfahren ergaben sich für die beiden Präparate folgende Werte:

Ichthyol No. 3:

0,6219 g Substanz ergaben 0,0915 g $BaSO_4$ = 2,02% S.
0,6219 g Substanz ergaben 0,0955 g $BaSO_4$ = 2,11% S.
Im Mittel also 2,065% S.

Petrosulfol:

0,7451 g Substanz ergaben 0,0605 g $BaSO_4$ = 1,12% S.
0,7451 g Substanz ergaben 0,0615 g $BaSO_4$ = 1,14% S.
Im Mittel also 1,13% S.

Aus diesen Werten ergibt sich durch folgende Rechnungsweise die Menge des vorhandenen sulfonischen Schwefels. Zieht man von den Resultaten die als Sulfat vorhandene Menge Schwefel ab, so muß, da auf ein Atom Baryum 2 Atome Schwefel (als Sulfonsäure) kommen, der Rest mit 2 multipliziert werden. Ichthyol 3 ergibt demnach 2,065 — 1,5 = 0,565 × 2 = 1,13%, Petrosulfol 1,13 × 2 = 2,26% sulfonisch gebundenen Schwefel. Diese Werte sind also erheblich niedriger als die von uns durch die Spaltung mit Salzsäure erhaltenen. Wie weitere Versuche ergaben, läßt sich aber der sulfonisch gebundene Schwefel nicht immer oder überhaupt nicht vollständig als Schwefelsäure abspalten, die Resultate fielen häufiger sehr ungleich aus. Die oben ermittelten Werte beweisen aber, daß im Ichthyol No. 3 mindestens 2,5%, im Petrosulfol mindestens 3,1% sulfonisch gebundener Schwefel enthalten sind, wahrscheinlich aber noch mehr, da nach der von Thal empfohlenen Berechnung aus dem Ammoniakgehalt sich 2,69 bezw. 4,56% ergaben.

Die von v. Hayek[1]) veröffentlichten Werte für den im Ichthyol und Ichthynat gefundenen oxydierten Schwefel können also nicht stimmen, die Werte sind vielmehr erheblich zu niedrig.

Die Spaltung der in organischen Schwefelpräparaten vorhandenen Sulfonsäuren läßt sich, wie weiter von uns angestellte Bestimmungen ergaben, nicht durch Erhitzen mit Salzsäure auf 200—210° quantitativ erreichen. Es ergaben bei diesem Verfahren zwar das Ichthyol No. 1 und das Ichthium Werte, die einigermaßen mit den aus dem Ammoniakgehalt berechneten übereinstimmten, nämlich:

	Durch Abspaltung mit HCl gefunden:	Berechnet aus dem Ammoniakgehalt:
Ichthyol No. 1 . .	2,560 bezw. 2,450%	2,65%
Ichthium	5,083 bezw. 4,903%	5,04%

[1]) Wien. klin. Rundschau 1907, No. 7/8, u. Pharm. Ztg. 1907, 952.

Im übrigen fielen die Resultate aber erheblich niedriger aus. Auch zeigten sie keine genügende Uebereinstimmung bei Doppelbestimmungen. Beim Subitol wurde nach dem Erhitzen mit Salzsäure sogar weniger Schwefelsäure gefunden als bei der direkten Bestimmung unter Zusatz von Eiweiß und Salzsäure. Die Ursache dieser Erscheinung konnten wir nicht ermitteln. Der sulfonisch gebundene Schwefel kann also nicht durch Erhitzen mit Salzsäure auf 200—210° quantitativ in Schwefelsäure übergeführt werden, es bleibt vielmehr nur übrig, die Menge desselben aus dem Ammoniakgehalt zu berechnen.

Die Menge des in sulfidischer Bindung vorhandenen Schwefels ergab sich durch Subtraktion des Sulfatschwefels und des sulfonisch gebundenen Schwefels von der Menge des Gesamtschwefels. Eine Methode zur direkten Bestimmung ist bisher noch nicht gefunden worden.

Das Gesamtammoniak bestimmten wir durch Destillation auf folgende Weise: 5 g des Präparates wurden in ca. 150 ccm Wasser gelöst und nach Zusatz von 10 ccm 50%iger Natronlauge und einiger Körnchen Zink der Destillation unterworfen. Das Destillat wurde unter Benutzung eines Kühlers in einer überschüssigen Menge $^n/_2$-Salzsäure aufgefangen. Darauf wurde mit $^n/_2$-Lauge unter Verwendung von Methylorange als Indikator der Säureüberschuß zurücktitriert. Die Doppelbestimmungen zeigten sehr gute Uebereinstimmung.

Der Aschengehalt wurde durch Veraschen von 5 g des Präparates in einer Platinschale bei schwacher Rotglut ermittelt. Die Aschen zeigten durchweg braunrotes Aussehen, sie bestanden demnach in der Hauptsache aus Eisenoxyd.

Vergleicht man nun die bei den verschiedenen Präparaten erhaltenen Resultate, so ergibt sich, daß die Zusammensetzung der verschiedenen Ichthyolmuster, abgesehen von nicht erheblichen Differenzen im Gehalt an Trockenrückstand (im Höchstfalle 2,85% und möglicherweise dadurch zu erklären, daß in den Apotheken durch wiederholtes Umgießen in dem einen Fall mehr, in dem anderen weniger Feuchtigkeit verloren gegangen ist), eine gleichmäßige ist. Die größte Differenz betrug auf Trockensubstanz berechnet beim Gesamtschwefelgehalt 0,6%, beim Gehalt an Sulfatschwefel 0,12%, beim Gehalt an sulfonisch gebundenem Schwefel 0,35%, beim Gehalt an sulfidisch gebundenem Schwefel 0,55%, beim Gehalt an Gesamtammoniak 0,16% und beim Gehalt an Ammoniumsulfat 0,50%. Es ist wohl kaum denkbar, daß bei

der Herstellung eines derartig zusammengesetzten Produktes eine größere Gleichmäßigkeit zu erzielen ist.

Die von v. Hayek bei verschiedenen Mustern Ichthyol festgestellten erheblichen Differenzen konnten von uns nicht bestätigt werden. Wir halten es bei der guten Uebereinstimmung der von v. Hayek gefundenen Werte für den Gehalt an Gesamtammoniak und an Ammonsulfat unter sich und mit den von uns erhaltenen Werten nicht für wahrscheinlich, daß die Differenzen im Gesamtschwefelgehalt und damit auch an sulfidisch gebundenem Schwefel in Wirklichkeit so erhebliche (2,51 bezw. 2,69%) gewesen sind. Wir nehmen vielmehr an, daß der Gesamtschwefelgehalt von genanntem Autor bei dem schwefelreichen Ichthyol stets und zwar in verschiedenem Maße zu niedrig gefunden wurde.

Fragen wir uns, wodurch die erhebliche Abweichung in der Zusammensetzung der Ersatzpräparate von dem Ichthyol und zweitens der verschiedenen Ersatzpräparate untereinander bedingt wird, so darf wohl behauptet werden, daß bei den Ersatzpräparaten solche vornehmlich durch die Verwendung von Rohölen mit geringerem Gehalt an sulfidisch gebundenem Schwefel, sowie andererseits durch die Verwendung von Rohölen verschiedenster Zusammensetzung zu erklären ist. Die Wirkung aller dieser Präparate beruht zweifellos auf dem Gehalte an sulfidisch gebundenem Schwefel. Denn, wie bekannt, hat zuerst Unna, welcher sich speziell mit dem Studium des Ichthyols als ein wasserlösliches organisches Schwefelpräparat beschäftigte, bei Einführung des Ichthyols in die Therapie betont, daß dieses Präparat eine ganz besondere Schwefelwirkung zeige und diese darauf zurückgeführt werden müsse, daß in dem Ausgangsmaterial des Ichthyols, dem Seefelder Rohöl, große Mengen festgebundenen Schwefels enthalten sind, und daß dieser Schwefel sulfidisch gebunden sich in dem fertigen Präparat wiederfindet.

Ob auch die Fabrikationsmethode einen Einfluß hat, ist weniger leicht zu beantworten. Das derzeitige Patent über Abscheidung der Ichthyolsulfosäure belehrt uns leider nur unvollkommen. Da aber so viele Abweichungen bei den Ersatzpräparaten gegenüber dem Original zu beobachten sind, so darf angenommen werden, daß auch die Art und Weise der Erzeugung für das einzelne Präparat eine Rolle spielt.

Es ist daher auch vom Standpunkte des Apothekers und Arztes gutzuheißen, daß die Ersatzpräparate gegenüber dem Ichthyol ihre eigenen Bezeichnungen haben — Ichthammon, Ichthium, Ichthynat, Isarol usw. — und so die notwendige Unter-

scheidung zwischen den einzelnen Vertretern dieser Gruppe von Schwefelpräparaten gegeben ist. Denn, wie aus unseren Untersuchungen ersichtlich, ist es angesichts der so verschiedenen Zusammensetzung nicht angängig, die Ersatzpräparate als gleichwertig mit Ichthyol oder Ammonium sulfoichthyolicum bezw. das eine Ersatzpräparat als gleichwertig mit dem anderen zu bezeichnen.

So berechtigt auf den ersten Blick der wiederholt geäußerte Wunsch erscheinen mag, das Ichthyol als ein in der Therapie viel angewendetes Präparat in das Arzneibuch aufgenommen zu sehen, so muß andererseits doch hervorgehoben werden, daß es große Schwierigkeiten machen dürfte, das Präparat so zu charakterisieren, daß seine Identität und konstante Zusammensetzung sichergestellt würde. So genügt z. B. die Beschreibung, wie solche in der italienischen Pharmakopöe, Ausgabe 1902, und im British Pharmaceutical Codex, Ausgabe 1911, enthalten ist, nicht, um ein derartig kompliziert zusammengesetztes Präparat zu identifizieren. So verlangt die italienische Pharmakopöe weder eine qualitative noch quantitative Bestimmung des Schwefels und der British Pharmaceutical Codex beschränkt sich auf den Hinweis, daß der bituminöse Schiefer ein ungefähr 10% Schwefel enthaltendes Oel liefert. Wie unsere Untersuchungen ergeben haben, ist aber die Menge und Art der Bindung des Schwefels bei den einzelnen Präparaten eine ganz verschiedene. Es ist daher auch nicht angängig, alle diese verschiedenen Präparate an Hand derartig ungenügender Prüfungsvorschriften als gleichwertig zu charakterisieren.

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institut der Technischen Hochschule in Braunschweig.

Von H. Beckurts.

Beiträge zur Erforschung der Angosturaalkaloide.

Von J. Tröger und W. Kroseberg.

(Eingegangen den 20. VII. 1912.)

Im Anschluß an die Arbeiten von J. Tröger und O. Müller[1]) sowie von J. Tröger und H. Runne[2]) sollte der oxydative Abbau des Galipins, eines der Hauptalkaloide der Angosturarinde weiter verfolgt werden.

Die Verarbeitung des Rindenextraktes geschah in der Hauptsache analog dem von J. Tröger und O. Müller eingeschlagenen Verfahren, doch wurde zur Trennung der beiden Hauptalkaloide der Rinde, des Kusparins und des Galipins, ein sehr elegantes Verfahren benutzt, das unabhängig von Körner und Böhringer[3]), deren Originalarbeit erst nach Auffindung dieser Trennungsmethode eingesehen werden konnte, beim Studium von zur Trennung geeigneten Alkaloidsalzen ausfindig gemacht wurde. Dieses Trennungsverfahren des Kusparins vom Galipin gründet sich auf die verschiedene Löslichkeit der oxalsauren Salze dieser beiden Alkaloide. Schon Körner und Böhringer[4]) erwähnen neben Schwefelsäure die Oxalsäure als geeignet zu genannter Alkaloidtrennung, doch geht aus ihrer Originalarbeit nicht deutlich hervor, ob sie diese Trennung mittels Schwefelsäure oder mittels Oxalsäure oder nach beiden Methoden bewerkstelligten. Daß über die Sulfate eine scharfe Trennung auch mit anschließender fraktionierter Krystallisation nicht zu erreichen ist, lehrten Alkaloidgemische, die von den Versuchsreihen von J. Tröger und O. Müller[5]) stammten. Diese bei 74—75°, 73—77°, 74—78°, 75—77°, 78—80° schmelzenden Gemische konnten mittels der Oxalatmethode glatt in Kusparin und Galipin getrennt werden.

---

[1]) Apoth.-Ztg. 1909, No. 73.

[2]) Arch. d. Pharm. 249, 174—208.

[3]) Gazz. chimic. ital. 13, 363.

[4]) loc. cit.

[5]) loc. cit.

Zur Trennung der genannten Alkaloide eignete sich von den zu diesem Zwecke geprüften organischen Säuren der Weinsäure, Zitronensäure und Oxalsäure, nur die letztere, die mit dem Kusparin ein aus Wasser gut krystallisierendes, in der Kälte schwer lösliches Oxalat gibt, während Galipinoxalat in Wasser leicht löslich ist, nicht krystallisiert und nur aus konzentrierteren Lösungen in Form einer Gallerte sich abscheidet. Umsetzen der betreffenden Oxalate mit Soda und anschließende Krystallisation der in Aether aufgenommenen freien Basen aus Ligroin gibt dann die reinen Alkaloide.

Als nun Galipidin, das Tröger und Müller zu ihren Oxydationsversuchen gedient hatte und das von einem von H. Beckurts und G. Frerichs[1]) verarbeiteten Rindenextrakte stammte, in das Oxalat verwandelt wurde, ergab sich, daß dieses sogenannte Galipidin der Oxalsäure gegenüber das gleiche Verhalten zeigte wie unzweifelhaft reines Galipin. Die mit wässeriger Oxalsäurelösung erhaltene gelbe Lösung des Alkaloids schied beim Stehen kein krystallinisches Oxalat ab, sondern nur nach längerer Zeit eine gallertartige Masse. Die Gallerte, sowie das Filtrat von dieser gaben bei getrennter Aufarbeitung nur ein bei 113—114^0 schmelzendes Alkaloid. Auch gab das als Galipidin bezeichnete Produkt, dessen Schmelzpunkt bei etwa 111^0 lag, beim Vermischen mit unzweifelhaft reinem Galipin ein bei 110—114^0 schmelzendes Gemisch. Wenn es sich in diesem fraglichen Galipidin wirklich um ein von Galipin gänzlich verschiedenes Alkaloid handeln würde, so hätte man eine größere Schmelzpunktserniedrigung des Alkaloidgemisches erwarten dürfen. Nach allem scheint es daher nicht ausgeschlossen, daß es sich bei den von H. Beckurts und P. Nehring[2]) beschriebenen Alkaloiden, dem Kusparidin und Galipidin, nur um Gemische der beiden Hauptalkaloide der Rinde (Kusparin, Galipin) handelt. Zu dieser Vermutung wird man besonders bei dem Galipidin gedrängt, wenn man die beiden so nahe beieinander liegenden Schmelzpunkte des Galipins (115,5^0) und des Galipidins (111^0)[3]) berücksichtigt. Auch unzweifelhaft echtes Galipin zeigt häufig einen etwas niedrigeren Schmelzpunkt. Die von J. Tröger und O. Müller mit selbstisoliertem Galipin und mit einem von H. Beckurst und G. Frerichs stammenden

---

[1]) Arch. d. Pharm. 243, 570.

[2]) Arch. d. Pharm. 239, 591.

[3]) H. Beckurts und G. Frerichs geben sogar für gereinigtes Galipidin den Schmelzpunkt 113^0 an.

Galipidin ausgeführten Oxydationsversuche lassen gleichfalls keine außergewöhnlichen Unterschiede in dem Verhalten dieser beiden Produkte erkennen, so daß immerhin die Existenz des Galipidins fraglich erscheinen dürfte.

Durch diese angeführten Tatsachen ist allerdings noch keineswegs die Nichtexistenz des Galipidins und Kusparidins bewiesen, denn das Nichtvorhandensein dieser Alkaloide in den später untersuchten Rindenextrakten läßt sich entweder dadurch erklären, daß die zur Herstellung der früheren Extrakte benutzten Rinden einer anderen Vegetationsperiode entstammten, oder daß eventuell die zur Herstellung der früheren Extrakte verwendeten Rinden nicht ganz einheitlicher Herkunft gewesen sein dürften.

J. Tröger und O. Müller, die sich mit dem oxydativen Abbau der Angosturaalkaloide befaßten, zeigten, daß Galipin leicht durch Kaliumdichromat in schwefelsaurer Lösung zu Veratrumsäure, Anissäure, einer kleinen Menge eines Amins C_3H_9N und einer stickstoffhaltigen Säure abgebaut wird. Oxydationen in neutraler Sulfatlösung führten beim Galipin mit Kaliumpermanganat, je nach der Dauer der Oxydation, zu stickstoffhaltigen Säuren von verschiedenen Schmelzpunkten, die immer gut krystallisierten, aber wegen schlechter Ausbeuten und unzureichenden Ausgangsmaterials, mit Ausnahme eines einzigen Falles, in zu Analysen ausreichenden Mengen nicht erhalten werden konnten. Nur von einer einzigen der auf genanntem Wege gewonnenen Säure ist eine Elementaranalyse ausgeführt, die aber einen sicheren Schluß bezüglich der unitären Formel der Säure noch nicht zuließ.

Es ist nun in der vorliegenden Arbeit versucht worden, diese mit Kaliumpermanganat seinerzeit ausgeführten Oxydationen eingehender zu studieren, um durch Verbesserung der Ausbeuten eine größere Menge stickstoffhaltiger Säure, die zu einem eingehenden Studium nötig war, zu erlangen. Dieser Versuch ist denn in einer ziemlich befriedigenden Weise geglückt und wenn ein endgültiger Abschluß bezüglich der Konstitution der aus dem Galipin als Abbauprodukt erhaltenen stickstoffhaltigen Säure bisher noch nicht hat erzielt werden können, so ist dies einzig und allein auf einen Mangel an dem nicht nur sehr teuren, sondern vor allem nur mit sehr großem Zeitaufwand und vieler Mühe zu beschaffenden Ausgangsmaterial zurückzuführen. Da im Gegensatz zum Galipin das Kusparin aus dem Rindenextrakt in viel größerer Menge und auf etwas bequemerem Wege zu erhalten ist, so haben J. Tröger und O. Müller seinerzeit sich sehr eingehend mit dem oxydativen Abbau dieses Alkaloids befaßt, mußten leider aber hierbei die Enttäuschung machen, daß

ein oxydativer Eingriff mit sehr vielen Schwierigkeiten verknüpft ist. Chromsäure versagt gänzlich und Kaliumpermanganat konnte nur unter ganz besonderen Bedingungen zur Anwendung gebracht werden. Erhalten wurde ein Gemisch von stickstoffhaltigen Säuren oder eine bezw. mehrere, mehr oder weniger durch ein Beiprodukt verunreinigte Säuren, von denen nur eine einzige in einer zur Elementaranalyse eben ausreichenden Menge erhalten werden konnte.

Schließlich gelang es J. Tröger und O. Müller noch auf einem anderen Wege einen teilweisen oxydativen Abbau des Kusparins zu ermöglichen, indem sie rauchende Salpetersäure auf die Eisessiglösung des Alkaloids bei gelinder Wasserbadwärme einwirken ließen. Diese später wieder von J. Tröger und H. Runne aufgenommenen Versuche führten zu einem nitrierten Oxydationsprodukt $C_{17}H_{14}N_2O_4 + H_2O$, das aus dem Kusparin durch Eintritt einer NO_2-Gruppe und Abspaltung von C_3H_4O entstanden ist. Hätte man in diesem Produkt NO_2 durch H ersetzen können, so wäre damit ein Abbauprodukt des Kusparins, das sich um ein Minus von C_3H_4O von dem Kusparin unterscheiden mußte, erzielt worden. Leider hat sich dieses Ziel praktisch nicht ganz erreichen lassen. Es gelang zwar das Nitroprodukt zum Amidoprodukt zu reduzieren und letzteres zu diazotieren, doch erwies sich ein Ersatz des Diazorestes durch Wasserstoff als praktisch nicht durchführbar.

Längeres Erhitzen des Kusparins mit mäßig verdünnter Salpetersäure unter Druck hatte eine nitrierte Säure geliefert, deren Analyse zwar ausgeführt wurde, für die jedoch bisher noch die Frage nach der Konstitution offen bleiben mußte. Da diese Einwirkung von Salpetersäure bei dem Kusparin somit einen Abbau erkennen ließ, so lag die Vermutung nahe, daß das viel leichter zu oxydierende Galipin vielleicht auch mit Salpetersäure einen Abbau ermöglichen würde. Die in dieser Richtung angestellten Versuche lehren jedoch, daß selbst die verdünnteste Salpetersäure nur eine nitrierende Wirkung ausübt. Parallelversuche, die mit Salpetersäure (D. = 1,075) und Kusparin sowie Galipin gleichzeitig unter genau denselben Bedingungen ausgeführt wurden, zeigten, daß Kusparin (3 g) nach etwa 43 Stunden vollständig in Lösung gegangen war, und eine solche Lösung weder beim Verdünnen mit Wasser, noch nach Zusatz von Alkali irgend welches unlösliches Produkt bezw. Base abschied.

Beim Galipin hingegen waren nach 75 Stunden reichliche Mengen des Nitrats eines Nitroproduktes abgeschieden, und gab die filtrierte Flüssigkeit nur ganz unbedeutende Mengen einer

nitrierten Säure beim Einengen. Auffallend an dem erhaltenen Nitroprodukt ist nun, daß es einer Oxydation mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure einen abnormen Widerstand entgegensetzt, und daß andererseits seine Reduktion bezw. die Isolierung des Reduktionsproduktes große Schwierigkeiten bietet. Während Galipin in schwefelsaurer Lösung mit Kaliumdichromat bei gelinder Wärme sofort Chromsäure reduziert, ist bei dem nitrierten Galipin, selbst nach sehr langem Erwärmen, kaum eine Veränderung der Chromsäurelösung wahrnehmbar und scheint erst bei Anwendung von nicht zu verdünnter Schwefelsäure eine teilweise Reduktion der Chromsäure zu erfolgen. Es ist vorläufig dieses Verhalten noch nicht eingehend studiert, da jede unnütze Verschwendung des in beschränktem Maße zur Verfügung stehenden Galipins nach Möglichkeit vermieden werden mußte, und außerdem der Erfolg einer derartigen Oxydation für die Konstitutionsbestimmung des Galipins ein sehr zweifelhafter schien.

Auch mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung wird das Nitrogalipin schwieriger angegriffen als das Galipin selbst. Es ergibt sich hieraus, daß durch den Eintritt einer Nitrogruppe in das Galipin ein Produkt entsteht, das gegen alle oxydierend wirkenden Reagentien (Kaliumdichromat + Schwefelsäure, Kaliumpermanganat + Schwefelsäure, Salpetersäure) eine ziemlich große Beständigkeit zeigt.

Das durch Einwirkung von Salpetersäure auf Galipin entstandene Nitroprodukt ist eingehend untersucht worden, um auch ganz sicher zu gehen, daß außer dem Eintritt der Nitrogruppe kein Abbau erfolgt ist. Das Molekulargewicht ist deshalb nach physikalischen und chemischen Methoden ermittelt, und lehren diese Versuche, daß es sich lediglich auch bei Anwendung einer sehr verdünnten Salpetersäure um einen Nitrierungsprozeß handelt. Da die Reduktion und im besonderen die Isolierung des sehr leicht oxydablen Amidogalipins große Schwierigkeiten darbietet, so sind die Versuche in dieser Richtung nicht fortgesetzt, zumal das Studium eines Amidogalipins für die Konstitutionsermittelung des Galipins wertlos ist.

Nachdem sich somit der oxydative Abbau mittels Salpetersäure als praktisch unmöglich erwies, sind die Versuche von J. Tröger und O. Müller wieder aufgenommen worden und haben nach Abänderung gewisser früher eingehaltener Versuchsbedingungen eine glatte Spaltung und Oxydation der Spaltungsprodukte beim Galipin ergeben. Wie schon Tröger und Müller gezeigt haben, enthält das Galipin seine drei Sauerstoffatome in

Form von drei Methoxylgruppen und gibt bei der Oxydation mit Chromsäure Veratrumsäure und Anissäure[1]), bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung nur Spuren von Veratrumsäure, eine bei 244—246° schmelzende Säure $C_8H_7NO_6$, (?) und eine stickstoffhaltige Säure vom Schmelzpunkt 262—264° mit 57,57% Kohlenstoff und 4,73% Wasserstoff.

Tröger und Müller haben auch das Galipinsulfat in neutraler Lösung mit Kaliumpermanganat einer abgekürzten Oxydation unterworfen und sind hierbei neben Veratrumsäure zu einer stickstoffhaltigen Säure vom Schmelzpunkt 191,5° (C = 64,39%, H = 4,8%) gelangt, wobei allerdings zuweilen auch höher bezw. niedriger schmelzende Säuren (Schmelzpunkt 165—166° bezw. 188—189,5°) erhalten wurden.

Es galt nun dieses abgekürzte Oxydationsverfahren so zu modifizieren, daß die stickstoffhaltige Säure neben der Veratrumsäure als einziges Oxydationsprodukt auftritt und die Ausbeute der stickstoffhaltigen Säure nach Möglichkeit gesteigert wird. Im experimentellen Teile sollen die näheren Einzelheiten dieser Versuchsreihen kurz skizziert werden. Dieselben fanden mit einer, wenn auch nicht glänzenden, so doch immerhin befriedigenden Ausbeute der stickstoffhaltigen Säure und einer äußerst einfachen Isolierungsmethode derselben ihren Abschluß. Leider sind durch diese keineswegs einfach sich gestaltenden Versuchsreihen große Materialmengen verbraucht worden, was die endgültige Lösung der Konstitutionsfrage des Galipins noch etwas hinausgeschoben hat. So viel lehren aber immerhin schon diese Abbauversuche, daß die Konstitution des Galipins relativ einfacher als die des Kusparins sein wird, und daß bei der im nachfolgenden experimentellen Teil beschriebenen Oxydationsmethode das Galipin, dem höchstwahrscheinlich die Formel I zukommt, gespalten und zu

---

[1]) Diese als Anissäure in der Arbeit von Tröger und Müller beschriebene Säure zeigte einen etwas höheren bezw. niederen Schmelzpunkt als in der Literatur für diese Säure angegeben ist. Derselbe lag bei der aus dem analysierten Natriumsalz isolierten Säure bei 186° (soll 184,2°) und bei einer direkt isolierten Säure, deren Kohlenstoff und Wasserstoff bei der Analyse für Anissäure ziemlich gut stimmende Werte gab, etwas niedriger, nämlich bei 178°. Das vollständig durchanalysierte Na-Salz der Säure, das aus Alkohol wiederholt krystallisiert war und in prächtig langen Nadeln krystallisierte, entsprach einem Salz mit 2 Molekülen Krystallwasser, während die Literatur nur Angaben mit 5 bezw. ½ Krystallwasser aufweist.

Veratrumsäure (II) und einer Oxymethylchinolin(?)-carbonsäure (III) oxydiert wird.

$$CH_3O.C_9H_5.N.CH_2.CH_2.C_6H_3(OCH_3)_2 \rightarrow$$

Galipin (I.)

$$CH_3O.C_9H_5.N.COOH + C_6H_3(OCH_3)_2COOH$$

III. II.

Durch die Identifizierung der stickstofffreien Säure als Veratrumsäure ist die Stellung der beiden Methoxylgruppen festgelegt, während die Bildung der als Anissäure angesprochenen Säure bei der Chromsäureoxydation einen Beitrag zur Konstitutionsfrage der stickstoffhaltigen Säure liefert. Wenn die bei der früher beschriebenen Oxydation mit Chromsäure neben Veratrumsäure erhaltene Säure tatsächlich Anissäure, $C_6H_4(OCH_3)COOH$ 1,4 ist, so wären für die Stellung des Methoxyls zwei Möglichkeiten denkbar. In der Annahme nämlich, daß in der stickstoffhaltigen Säure ein Chinolinabkömmling vorliegt, wäre die Möglichkeit (I) denkbar, daß der die COOH-Gruppe enthaltende Pyridinkern bei der Oxydation zerstört würde und die COOH-Gruppe aus den Kohlenstoffresten des Pyridinkerns in p-Stellung zur OCH_3-Gruppe treten

COOH, CH_3O, N (Positionen 1–8)

I.

COOH, N, OCH_3

II.

COOH, CH_3O

III.

COOH, COOH, COOH, OCH_3 (Positionen 1–6)

IV.

würde (III). Der zweite, weniger wahrscheinliche Fall dürfte der sein, daß die COOH- und die OCH_3-Gruppe im Benzolkern (II) stehen, und bei Aufsprengung des Pyridinkerns in Stellung 5 und 6 (IV) Carboxylgruppen entstehen, die als Kohlendioxyd abgespalten werden und die Bildung von Anissäure veranlassen. Diese letztere Möglichkeit gestattet indessen noch die Annahme der beiden Fälle, daß nämlich erstens die OCH_3-Gruppe in Stellung 2 steht und dann die Carboxylgruppen in den Stellungen 1 und 6 abgespalten werden könnten; zweitens könnte die OCH_3-Gruppe in 3 stehen, Abspaltung der Carboxylgruppen in 1 und 5 erfolgen und so ebenfalls Anissäure resultieren.

Aus der stickstoffhaltigen Methoxylsäure gelingt es durch Abspaltung der Methoxylgruppe mittels Jodwasserstoffsäure (nach Zeisel) eine Oxychinolincarbonsäure (?) zu erhalten, die mit keiner der bisher bekannten Oxychinolincarbonsäuren identisch ist, was in dem vorliegenden Falle die Möglichkeit der bisher noch unbekannten 7-Oxychinolincarbonsäure sehr wahrscheinlich macht. Versuche, diese stickstoffhaltige Methoxylsäure durch weitere Oxydation mit Chromsäure in Anissäure überzuführen, sind bisher wegen Mangel an genügendem Material und relativ großer Beständigkeit der genannten Säure der Chromsäure gegenüber über ein orientierendes Stadium nicht hinausgelangt.

Es wird nun eine Möglichkeit geben, die Konstitution der stickstoffhaltigen Methoxylsäure relativ leicht zu ermitteln, wenn man nämlich der Oxysäure CO_2 entziehen und das dann entstandene Oxychinolin identifizieren kann. Ist die durch Entmethylierung entstandene Oxysäure tatsächlich eine 7-Oxysäure, so müßte man nach Abspaltung von CO_2 zu dem bereits bekannten 7-Oxychinolin gelangen. Diese Versuche haben leider, weil das zu den Umsetzungen dienende Material aufgebraucht war, wohl ausgeführt, dagegen nicht vollständig abgeschlossen werden können.

Zur Entscheidung der Frage, ob es sich im Galipin um ein Chinolin- oder Isochinolinderivat handelt, wurde die Zinkstaubdestillation mit dem Alkaloid ausgeführt, doch ließen zunächst die Analysen eines aus den flüchtigen, basischen Produkten erhaltenen Platinsalzes weder die Bildung von Pyridin noch Chinolin oder Isochinolin erkennen. Es schien vielmehr eine viel tiefergehende Zersetzung eingetreten zu sein. Erst aus den von obigem Platinsalz herrührenden Mutterlaugen schied sich in geringer Menge nach vorherigem Einengen der Lösung ein Platinsalz ab, das als ein Chinolinderivat anzusprechen ist.

Vielleicht ließe sich noch mit gutem Erfolg zwecks Konstitutionsaufklärung der Methoxylsäure eine Wiederholung der Darstellung einer von J. Tröger und O. Müller beschriebenen stickstoffhaltigen Säure verwerten. Durch abgekürzte Oxydation des Galipinsulfats mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung erhielten genannte Autoren neben Spuren von Veratrumsäure eine bei 244—246° schmelzende Säure der Zusammensetzung $C_8H_7NO_6$ (?) und eine stickstoffhaltige bei 262—264° schmelzende Säure (C = 57,57%, H = 4,73%). Es scheint, als ob beide Säuren nicht in absoluter Reinheit vorgelegen haben, was ja bei den geringen Mengen von Säuren, die bei dieser Oxydation erhalten sind, nicht zu verwundern wäre. Berücksichtigt man nämlich in den

zuerst genannten Säuren den außerordentlich niedrigen Kohlenstoffgehalt (Analysen ergaben 44,93% C, 44,78% C; 3,76% H, 3,64% H und 6,75% N, wurden aber mit je 0,07—0,09 g Substanz ausgeführt, weil insgesamt nur 0,2—0,3 g Säure vorlagen), so scheint es, als wenn es sich um eine sehr sauerstoffreiche Säure handeln muß. Eine Pyridintricarbonsäure (in der Dissertation von O. Müller ist versehentlich von der Möglichkeit einer Pyridindikarbonsäure gesprochen) würde der Formel $C_8H_5NO_6$ entsprechen und allerdings 45,49% C und 2,37% H verlangen.

Nach der Literatur existiert nun aber eine 2,3,4-Pyridintricarbonsäure $C_5H_2N(COOH)_3$ (V), die mit 1½ Molekülen Wasser

COOH
COOH 3 4 5
COOH 2 1 6
N

V.

krystallisiert, bei 115—120° ihr Wasser verliert und dann bei 249—250° schmilzt. Da die von J. Tröger und O. Müller analysierte Säure (Schmelzpunkt 244—246°) nur bei 105° vor der Analyse getrocknet wurde, so ließe sich, da sie scheinbar bei etwas höherer Temperatur nach der Literaturangabe ihr Krystallwasser völlig verliert, das Plus an Wasserstoff und das Minus an Kohlenstoff erklären. Würde es sich tatsächlich um eine solche 2,3,4-Pyridintricarbonsäure handeln, so müßte sie durch Zerstörung des methoxylhaltigen Benzolkerns entstanden sein, und würde ihre Entstehung beweisen, daß zwei Carboxylgruppen von dem zerstörten Benzolring stammen, die dritte von einem in Galipin angenommenen CH_2 in der Gruppe $CH_2.CH_2$ herrührt, welche die Verbindung des stickstoffhaltigen Restes mit dem zwei Methoxylgruppen enthaltenden Benzolrest herstellt. Es wäre die Bildung einer solchen 2,3,4-Pyridintricarbonsäure einerseits und die Bildung der Anissäure andererseits aus der stickstoffhaltigen Methoxylsäure in folgender Weise zu erklären.

5 6 1 COOH
CH_3O 4 3 2
←

COOH
6 5 4 3
CH_3O 7 8 1 2
N
→

COOH
COOH 3 4 5
COOH 2 1 6
N

Hoffentlich gelingt es bei späteren Oxydationsversuchen, diese vorläufig nur als Vermutung ausgesprochene Angabe sicher

zu beweisen, eine Aufgabe, die besonders durch die sehr zeitraubende Beschaffung und ungenügende Menge des Galipins aus der Angosturarinde erschwert wird.

Gewinnung und Trennung der Angosturaalkaloide.

In der Hauptsache wurde die früher schon von J. Tröger und O. Müller benutzte Methode zur Isolierung und annähernden Trennung der Alkaloide angewendet, nur mit der Neuerung, daß die festen und nicht einheitlich schmelzenden Alkaloidfraktionen mittels Oxalsäure getrennt wurden. Dieses Verfahren, das unabhängig von den Angaben von Körner und Böhringer zur Anwendung gebracht wurde, erwies sich, als verschiedene organische Säuren zum Zwecke der Alkaloidtrennung geprüft wurden, als zur Trennung des Galipins und Kusparins sehr geeignet. Genannte Forscher geben direkt zu dem mit verdünnter Kalilauge gewaschenen ätherischen Rindenauszug Oxalsäure oder verdünnte Schwefelsäure, wobei sich das saure Oxalat bezw. das neutrale Sulfat eines Alkaloides als gelber, krystallinischer Niederschlag abscheidet. Diese Fällungen (die Arbeit von Körner und Böhringer enthält keine näheren Angaben ob Sulfat oder Oxalat verwendet wurde; scheinbar gelten die für die weitere Verarbeitung gegebenen Bedingungen für beide Salze) werden nach Körner und Böhringer aus siedendem Alkohol, in dem sie ziemlich löslich sind, in feinen, schönen gelbgrünen Nadeln erhalten, deren Farbe weder durch wiederholtes Krystallisieren, noch durch Behandlung mit Tierkohle sich entfernen läßt. Auch die mittels doppelter Umsetzung bereiteten anderen Salze (Chlorhydrat, Jodhydrat, Nitrat) zeigen nach Körner und Böhringer diese bleibende, intensiv gelbe Farbe. Das aus solchen Salzen freigemachte und wiederholt aus Ligroin krystallisierte Alkaloid gibt, wenn man es nunmehr in Salz verwandelt, kein gefärbtes Produkt mehr. Körner und Böhringer suchten die Ursache dieser Färbung zu ergründen und meinen, daß die Färbung entweder von der Gegenwart einer in den ursprünglichen Salzen vorhandenen gelben Substanz oder von einer tiefer eingreifenden Zersetzung herrührt.

Nach den vielerlei Beobachtungen, die bei der wiederholten Verarbeitung der Rinden auf Alkaloide gemacht sind, ist der letzte von Körner und Böhringer angeführte Grund wohl ausgeschlossen und dürfte die Färbung der ursprünglichen Salze (in der Hauptsache Kusparinsalz) entweder von dem noch beigemengten, stark gelb gefärbten unreinen Galipinsalz oder weit mehr noch von

den mehr orangegelb gefärbten Salzen der amorphen Basen herrühren.

Bei dieser Gelegenheit mag auf eine nicht ganz zutreffende Behauptung in der Arbeit von H. Beckurts und G. Frerichs[1]) hingewiesen werden. In dieser Abhandlung ist die Rede davon, daß die Trennung der vier krystallisierten Alkaloide (Kusparin, Kusparidin, Galipin, Galipidin) von den gleichzeitig in der Rinde vorhandenen amorphen Basen sich sehr glatt auf Grund ihres Verhaltens zu Säuren bewerkstelligen ließe, da die krystallisierten Alkaloide stärker basisch als die amorpehn sind. Letztere sollen sich wohl mit Salzsäure, nicht aber mit organischen Säuren (Essigsäure, Weinsäure) vereinigen und die krystallinischen Salze der vier krystallinischen Alkaloide mit organischen Säuren sollen durch Kochen mit Wasser in freie Base und freie Säure zerlegt werden. Allgemein gesprochen ist diese Behauptung nicht zutreffend, da vom Kusparin ein Oxalat, Citrat, Tartrat bereitet werden konnte und diese Salze sich gut aus Wasser krystallisieren lassen. Es kann also beim Kusparin zum mindesten von einer Zersetzung dieser Salze mit siedendem Wasser keine Rede sein, und könnte es sich hier höchstens um das Acetat handeln. Ferner ist die Angabe, daß die amorphen Basen infolge ihrer schwächeren basischen Eigenschaften mit organischen Säuren keine Salze zu bilden vermögen, nicht zutreffend, denn man kann aus amorphen, wiederholt über das Oxalat gereinigten Basen niemals eine Spur krystallisiertes Alkaloid erhalten, trotzdem die ölige amorphe Base ein beständiges, festes Oxalat gibt. Allerdings mag hier die Oxalsäure eine Sonderstellung einnehmen und sich viel günstiger verhalten wie Essigsäure, aber auf Grund der oben zitierten Angabe mit Oxalsäure zum Beispiel amorphe von krystallisierten Alkaloiden zu trennen, ist unmöglich. Zu dieser Erkenntnis kommt man, wenn man die pechigen, schwarzen Massen, die man bei der Verarbeitung des Rindenextraktes zum Schluß in reichlichem Maße erhält, auf etwa darin noch enthaltene krystallinische Alkaloide verarbeiten will. Die sauren, von Chlorhydratfällung stammenden Mutterlaugen, sowie Auszüge, die aus dem mit 20%iger Essigsäure und 2%iger Salzsäure erschöpften Extrakte mit 6%iger Schwefelsäure erhalten wurden, sollten auf etwaige Anwesenheit von krystallinischen Alkaloiden verarbeitet werden. Um etwaiges Kusparin aus diesen klebrig klumpigen Massen, die bei starker Winterkälte fest wurden, zu isolieren, wurden diese Massen mit Ligroin in der Siedehitze

[1]) Arch. d. Pharm. 243, 471.

behandelt und konnte hierbei entgegen früheren Beobachtungen kein krystallisiertes Kusparein, sondern nur eine amorphe, ölige Masse erhalten werden. Da bei sehr starker Winterkälte gearbeitet wurde, so scheint es als wenn die zu vorliegender Arbeit benutzte Rinde kein Kusparein enthalten hat, denn sonst hätte aus dem Ligroinauszug das Kusparein bei starker Kälte auskrystallisieren müssen.

Um nun auf die Anwesenheit anderer krystallisierter Alkaloide zu prüfen, wurden die pechigen klumpigen Massen mit wässeriger Oxalsäurelösung ausgekocht und die durch Stehen klar gewordene Oxalatlösung im Scheidetrichter bei Gegenwart von Aether mit Soda alkalisiert. Hierbei gehen Basen in Aether über und schwarze, pechige Massen setzen sich an der Innenfläche des Scheidetrichters ab. Schüttelt man jetzt die ätherische Basenlösung wieder mit wässeriger Oxalsäurelösung aus und alkalisiert von neuem die von dem Aether getrennte Oxalatlösung, so entzieht Aether eine relativ große Menge basischer Produkte, die in heißem Ligroin löslich sind, aber aus dieser Ligroinlösung selbst beim längeren Stehen und wiederholtem Abgießen der über öligen Abscheidungen stehenden Flüssigkeit immer wieder ölige Körper lieferten, die sich in wässeriger Oxalsäure lösen und beim Erkalten der Lösung ein orangegelbes Oxalat geben. Ein aus solcher Ligroinlösung erhaltenes Oel gab weder beim langen Stehen in der Kälte, noch beim Einimpfen mit Alkaloidkrystallen irgend ein krystallinisches Alkaloid, womit bewiesen ist, daß Oxalsäure als organische Säure sich recht gut mit amorphen Basen verbinden kann, somit also Oxalsäure sich auf keinen Fall zur Trennung von krystallisierten und amorphen Basen eignet. Ferner ist noch zu bemerken, daß eine krystallinische Base der Angosturaalkaloide durchaus nicht mit einer organischen Säure ein krystallinisches Salz zu geben braucht, denn das schön krystallisierende Galipin gibt mit Oxalsäure ein in Wasser leicht lösliches und bei einer gewissen Konzentration sich gallertartig abscheidendes Oxalat.

Zur Verarbeitung auf Alkaloide gelangten $5\frac{1}{2}$ kg Rindenextrakt, das nach dem Verdünnen mit etwa dem gleichen Volumen Aether mit 20%iger Essigsäure mittels Schüttelmaschine so lange ausgeschüttelt wurde, bis die Essigsäure nach wiederholtem Ausschütteln des Extraktes nur noch hellgelb gefärbt wurde (hierzu waren etwa 6 kg 20%iger Essigsäure nötig). Nach dem Ausschütteln des Extraktes mit Essigsäure schüttelt man weiter mit 2%iger Salzsäure aus, saugt das aus dieser Salzsäurelösung abgeschiedene feste, gelbe Chlorhydrat ab und trocknet es auf Tontellern (Mutter-

laugen eingeengt und filtriert). Verreiben des gesammelten und mit Aether gewaschenen Chlorhydrates mit Ammoniak lieferte ein klebriges, aber hart werdendes Alkaloid, das aus Alkohol krystallisiert noch nicht ganz reines Kusparin (A) gibt. Die oben erwähnte Essigsäureausschüttelung wurde eingeengt und durch Filtrieren von ausgeschiedenem ätherischen Oel getrennt. Auf Zusatz von rauchender Salzsäure schied sich ein gelbes Chlorhydrat ab, welches nach dem Umkrystallisieren aus Wasser mit Soda und Aether im Scheidetrichter geschüttelt wurde. Das in den Aether eingegangene Alkaloid wurde vom Aether befreit und der Rückstand aus einem Gemisch von Ligroin und Petroläther krystallisiert. Man gelangt so zu weißen, zwischen 75 und 85° schmelzenden Krystallen, die, wie die Trennung über das Oxalat zeigte, aus einem Gemisch von Galipin und Kusparin bestanden. Wenn man bei dem Freimachen des Alkaloides aus dem Chlorhydrat mit Soda alkalisch macht und mit Aether, den man schon vor dem Alkalisieren in reichlicher Menge zu dem mit viel Wasser verriebenen festen Chlorhydrat zusetzt, schüttelt, so nimmt man an dem Verschwinden des gelben, in der Flüssigkeit suspendierten Chlorhydrats wahr, ob genügend Soda vorhanden ist. Es scheint aber, als wenn manchmal bei Verarbeitung von zuviel Chlorhydrat ein gewisser Gleichgewichtszustand eintritt, indem auch bei stark alkalischer Reaktion der Flüssigkeit noch größere oder geringere Mengen festen Chlorhydrats in der Flüssigkeit suspendiert sind. Diese setzen sich meist erst bei nochmaligem Ausschütteln mit Aether nach eventuellem Wasserzusatz mit der noch in der wässerigen Flüssigkeit gelösten Soda um. Die zum Alkalischmachen benutzte Soda wurde immer als kalzinierte Soda benutzt. Beim Ausschütteln des freien Alkaloids mit Aether beobachtet man durchweg, daß die Flüssigkeit meist an der Berührungsfläche der wässerigen und ätherischen Schicht tiefbraune und schleimige Suspensionen in geringer Menge aufweist, die man durch Absitzenlassen in hohen Zylindern und Abhebern der überstehenden Aetherschicht von dem im Aether gelösten Alkaloid trennt. Im ganzen wurden auf diese Weise 380 g Alkaloid aus dem Chlorhydrat gewonnen.

Während nun bei früherer Rindenextraktverarbeitung die aus den Salzen frei gemachten Alkaloide meist durch wiederholtes Krystallisieren aus Petroläther oder Ligroin gereinigt wurden, ist bei diesen Versuchen lediglich die Trennung der Alkaloidgemische mittels Oxalsäure mit vorzüglichem Erfolg ausgeführt. Wie bereits oben erwähnt, bildet Kusparin ein sehr gut krystallisierendes, in viel heißem Wasser lösliches, in kaltem Wasser schwerlösliches

Oxalat, während Galipinoxalat in Wasser leicht löslich ist und nur aus konzentrierter Lösung sich gallertartig abscheidet. Als ganz geeignet zur Trennung erwies es sich, wenn man auf 10 g Alkaloidgemisch etwa 100 ccm 5%ige Oxalsäurelösung und 800 ccm Wasser wählt, das Ganze bis zur klaren Lösung erhitzt und das feste Oxalat nach etwa eintägigem Stehen von dem löslichen Oxalat trennt. Man kann dann direkt aus dem festen Oxalat das Alkaloid freimachen, wenn man es mit Wasser in einen Scheidetrichter bringt, durch kräftiges Schütteln für feine Verteilung sorgt, diese Suspension mit Aether überschichtet und dann unter Zusatz von fester Soda alkalisch macht. Die das Alkaloid enthaltende Aetherschicht trennt man am besten dann durch Abgießen von der wässerigen Schicht und äthert letztere nochmals aus. Die filtrierte Aetherlösung wird durch Abdampfen vom Aether befreit und der Rückstand aus Ligroin krystallisiert. 40 g Alkaloidgemisch gaben etwa 11 g Base aus dem löslichen Oxalat, der Rest des Alkaloides wurde aus dem schwerlöslichen Oxalat gewonnen.

Das oben als (A) bezeichnete Alkaloid, welches aus der Salzsäure-Ausschüttelung des Extraktes gewonnen war, gab aus Ligroin Krystalle vom Schmelzpunkt 88°, aus Alkohol Krystalle vom Schmelzpunkt 93—95°. Wendet man zum Lösen viel Alkohol an, so krystallisieren aus der alkoholischen Lösung zwei Krystallformen aus, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 88—89° und gelbe, kompakte Krystalle, die ungenau schmelzen. Eine Probe schmolz bei 104 bis 115°, eine andere bei 106—121°, ein Gemisch der weißen und gelben Krystalle schmolz innerhalb der Grade 92—118, ein anderes Gemisch zwischen 90—106°. Löst man die hochschmelzenden gelben Krystalle in Ligroin, so scheiden sich aus der erkalteten Lösung wieder weiße Krystalle ab, und handelt es sich hier, wie schon früher von J. Tröger und Runne[1]) gezeigt und von J. Tröger und O. Müller[2]) vermutet wurde, um eine Dimorphie des Kusparins.

Um zu beweisen, daß dieses in zwei Krystallformen zu zerlegende, bei 93—95° schmelzende, aus Alkohol krystallisierte Alkaloid neben Kusparin nicht noch das höher, nämlich bei 115,5°, schmelzende Galipin enthielt, wurde auf das bei 93—95° schmelzende Alkaloid das oben erwähnte Oxalatverfahren angewandt. Der lösliche Teil des Alkaloids gab mit Soda kaum eine Trübung. Nach dem Ausäthern und Verdunsten des Aethers aus der ätherischen Ausschüttelung wurde nur eine Spur Rückstand erhalten. Galipin konnte somit

---

[1]) Arch. d. Pharm. 249, 185.

[2]) Dissertation O. Müller, S. 63.

nicht in bemerkbarer Menge anwesend sein. Die aus dem schwerlöslichen Oxalat frei gemachte Base erwies sich hingegen nach dem Krystallisieren aus Ligroin-Petroläther als das bei 90—91° schmelzende Kusparin.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese bei der Kusparinreinigung schon wiederholt beobachtete Dimorphieerscheinung vielleicht auch von einer partiellen Umwandlung des farblosen Alkaloides in eine isomere gelb gefärbte Substanz herrührt, eine Möglichkeit, die auch schon Körner und Böhringer, als sie über die Ursache der eigenartigen Färbung der Kusparinsalze sich äußern, mit in Erwägung ziehen. Es ist diese Frage nicht so einfach zu lösen, denn wenn man sich auf sehr mühsame Art die höher schmelzende Form aus dem Krystallisationsgemisch ausgelesen hat, so ist eine weitere Reinigung dieser erwähnten Krystalle durch Krystallisation unmöglich, da man unter solchen Bedingungen wieder beide Krystallformen erhält.

Es hatte somit der mit 20%iger Essigsäure erschöpfte Rindenextrakt beim weiteren Ausschütteln mit 2%iger Salzsäure an diese nur Kusparin abgegeben, während der essigsaure Auszug ein Alkaloidgemisch enthielt. Das aus diesem Auszug mit rauchender Salzsäure gefällte Chlorhydrat gab ein Basengemisch, aus dem mittels des Oxalatverfahrens nur Kusparin und Galipin isoliert werden konnten. Auf diese Weise konnten Fraktionen von verschiedenartigsten Schmelzpunkten in diese beiden Alkaloide zerlegt werden. Das schwerlösliche krystallinisch sich abscheidende Oxalat entspricht dann immer dem Kusparin, der lösliche Teil des Oxalates dem Galipin. So wurde zum Beispiel ein Gemisch vom Schmelzpunkt 78—84° in Kusparin und wenig Galipin, ein Gemisch vom Schmelzpunkt 101—105° in Galipin und äußerst wenig Kusparin zerlegt. Ebenso glatt konnten nach dem Oxalatverfahren Fraktionen von den Schmelzpunkten 74—75°, 73—77°, 74—78°, 75—77°, 75—80°, 86—90° getrennt werden, besonders wenn man in schwierigen Fällen die Oxalattrennung wiederholt. Es ist nur nötig, daß die Konzentration der Lösung richtig gewählt wird, damit nicht etwa das Galipinoxalat gallertartig zur Abscheidung kommt. Eine solche Erscheinung beobachtet man aber nur bei sehr konzentrierten Lösungen, oder bei starker Winterkälte, wenn man längere Zeit stehen läßt, und ist eine solche gallertartige Abscheidung leicht durch Erwärmen auf dem Wasserbade unter eventuellem Wasserzusatz zu beseitigen. Mit sehr gutem Erfolge läßt sich auch die Oxalsäure verwerten, um den vom Umkrystallisieren der Alkaloide herrührenden Ligroinmutterlaugen die letzten Alkaloidreste zu entziehen. Man bringt einfach

solche Mutterlaugen mit wässeriger Oxalsäure zusammen, schüttelt, erwärmt auf dem Wasserbade bis sich die klare Oxalatlösung von der Ligroinschicht gut getrennt hat und kein festes Oxalat mehr vorhanden ist, trennt die Oxalatlösung im Scheidetrichter vom Ligroin und läßt erstere erkalten, wodurch man außer der Isolierung auch gleichzeitig eine Trennung der Alkaloide erreicht.

Das mit Essigsäure und auch mit Salzsäure erschöpfte Rindenextrakt wurde schließlich noch mit verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt, doch gelang es nicht, aus diesen Auszügen krystallisiertes Alkaloid zu isolieren. Beim Alkalisieren erhält man klebrige, schmierige Massen, ähnlich wie man sie auch bei Aufarbeitung der Mutterlaugen der oben erwähnten Chlorhydratfällungen erhält. Siedendes Ligroin entzieht diesen pechigen Massen kein Kusparein und Ausziehen mit heißer wässeriger Oxalsäure scheint nur amorphe, ölige Alkaloide in Lösung zu führen.

Erwähnt sei noch, daß außer kleineren Mengen von Alkaloiden, die aus schleimigen, beim Umsetzen der Salze mit Alkali zwischen Aether und alkalischer Flüssigkeit auftretenden Schichten stammten, noch weitere 80 g Alkaloidgemisch aus einer von dem ätherischen Extrakt schwer zu trennenden Essigsäureausschüttelung erhalten wurden, von denen etwa 12—13 g aus Galipin, der Rest aus Kusparin bestanden. Es hat sich somit bei dem zu vorliegender Arbeit benutzten Rindenextrakt nur die Anwesenheit von Kusparin (enthält sehr geringe Mengen des hochschmelzenden Galipoidins), Galipin, nicht aber diejenige der bisher noch in dieser Rinde aufgefundenen Alkaloide nachweisen lassen und zwar betrug die Gesamtmenge dieser beiden Alkaloide etwa 460 g, wovon etwa der vierte Teil Galipin war.

Abbauversuche des Galipins. Beitrag zur Konstitution dieses Alkaloides.

I. Einwirkung von Salpetersäure.

In den früheren schon öfter zitierten Mitteilungen ist gezeigt, daß, wenn man rauchende Salpetersäure (D.= 1,5) auf eine Eisessiglösung des Kusparins bei gelinder Wasserbadwärme kurze Zeit einwirken läßt, man einen partiellen Abbau dieses Alkaloides, allerdings unter gleichzeitigem Eintritt einer NO_2-Gruppe erreicht. Der Komplex C_3H_4O ist aus dem Alkaloid ausgetreten und ein NO_2 ist eingetreten. Leider ist der Ersatz der Nitrogruppe durch Wasserstoff, den Tröger und Runne anstrebten, nicht durchführbar gewesen, denn sonst hätte man ein Abbauprodukt des Kusparins in den Händen gehabt, während somit nur gewissermaßen ein solches des Nitrokusparins erhalten wurde. Es lag nun nahe, nachdem dieses

Verhalten des der Oxydation so schwer zugänglichen Kusparins gegen Salpetersäure sich als sehr günstig erwiesen hatte, auch das viel leichter oxydable Galipin in seinem Verhalten gegen Salpetersäure zu prüfen. Bei dem Kusparin bemerkt man, wenn man in Eisessig mit Salpetersäure unter obigen Bedingungen arbeitet, nach kurzem Erwärmen eine Gasentwickelung, die rechtzeitig unterbrochen werden muß, wenn man eine günstige Ausbeute an Nitroprodukt erzielen will. Diese Gasentwickelung rührt von Kohlensäure und Stickoxyden her, erstere von dem abgespaltenen Komplex, letztere von einer Reduktion der Salpetersäure stammend.

Als nun Galipin in Eisessiglösung mit rauchender Salpetersäure (1,5) längere Zeit auf dem Wasserbade erwärmt wurde, konnte selbst nach halbstündigem Erwärmen eine Kohlensäureentwickelung nicht beobachtet werden. Die in Wasser gegossene Lösung setzte einen gelben Niederschlag ab, der sich in heißem Wasser löste und als das Nitrat eines Nitrokörpers sich erwies. Durch Umsetzen mit Soda wurde die freie Nitrobase erhalten, die aus Alkohol in gelblich-weißen Krystallen vom Schmelzpunkt 140^0 krystallisierte. Es sind diese Versuche in der verschiedensten Weise wiederholt worden, manchmal schlechte, fast keine Ausbeute gebend und zuweilen für eine Kohlensäureentwickelung sprechend. Schließlich ergab sich aber, daß die starke Salpetersäure, wie sie bei obigen Versuchen verwendet ist, ganz unnötig ist. Die Konzentration der Salpetersäure wurde immer mehr herabgesetzt, und auch als verdünnte Salpetersäure benutzt wurde, war die Reaktion die gleiche. Es handelt sich eben bei Einwirkung von Salpetersäure, mag sie in verdünnter oder konzentrierter Form Verwendung finden, um einen bloßen Nitrierungsvorgang. Ein Abbau ohne tiefer eingreifende Zersetzung läßt sich beim Galipin nicht in analoger Weise wie beim Kusparin erzielen.

Nachdem also erkannt, daß die Konzentration der Salpetersäure bei diesem Nitriervorgang keine wichtige Rolle spielt, und daß durch Anwendung einer verdünnten Säure und Weglassung des Eisessigs als Verdünnungsmittel die Ausbeute an Nitroprodukt in günstigem Sinne beeinflußt wird, wurden zur Darstellung des Nitroproduktes Mengen von 1 g Galipin mit 30 ccm verdünnter Salpetersäure (D. = 1,075) etwa $^3/_4$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Hierbei bemerkt man, daß Galipin in Salpetersäure nicht wie in anderen Säuren leicht löslich ist. Auch beim Erhitzen bleibt das vorübergehend sich rötlichgelb färbende Reaktionsprodukt ungelöst und ist selbst nach längerem Erhitzen nicht in Lösung zu bringen. Wie außerordentlich beständig dieses mit Salpetersäure entstehende

Reaktionsprodukt gegen die weitere Einwirkung der Salpetersäure ist, zeigt ein Versuch, bei dem Galipin unter häufiger Ergänzung der verdampfenden Säure mit Salpetersäure (D = 1,075) 75 Stunden mit sehr kleiner freier Flamme im Kolben erhitzt wurde. Außer geringen Mengen einer vermutlich nitrierten gelbgefärbten Säure (Schmelzpunkt 254° unter Zersetzung, bräunt sich gegen 240°) konnte hierbei nur das in Salpetersäure so gut wie unlösliche Nitrat des Nitrokörpers erhalten werden, während ein in ganz analoger Weise mit Kusparin ausgeführter Versuch bereits nach 46 Stunden kein Reaktionsprodukt in der Salpetersäure mehr suspendiert enthielt. Die klare Lösung wurde durch Wasserzusatz und folgendes Alkalisieren nicht getrübt und enthielt somit kein Kusparin mehr. Kusparin war durch die verdünnte Salpetersäure bereits nach 46 Stunden zu einer weißen, krystallinischen Säure abgebaut, Galipin war in das Nitrat des Nitrokörpers übergegangen und letzteres wurde selbst nach 75 stündiger Einwirkung der Salpetersäure nur spurenweise zu einer nitrierten Säure abgebaut.

Hat man, wie oben angegeben, die Einwirkung der Salpetersäure auf das Galipin etwa ¾ Stunde fortgesetzt, so gibt man Wasser zu und bringt durch Erwärmen das Nitrat in Lösung. Die aus der filtrierten Flüssigkeit abgeschiedenen Nitratkrystalle setzt man mit Sodalösung durch mäßiges Erwärmen auf dem Wasserbade zur freien Nitrobase um, die man nach dem Sammeln und Auswaschen aus Alkohol unter Zuhilfenahme von Tierkohle krystallisiert. Man erhält so dünne, hellgelbe, bei 140° schmelzende Nadeln, in denen Nitrogalipin $C_{20}H_{20}NO_3(NO_2)$ vorliegt. Beim längeren Erhitzen auf 100—105° verlor der Körper nichts an Gewicht, erwies sich also krystallwasserfrei.

Analysen des bei 140° schmelzenden Nitrogalipins.

1. 0,1574 g Substanz gaben 0,3755 g CO_2 = 65,06% C und 0,0767 g H_2O = 5,41% H.

2. 0,1551 g Substanz gaben 0,3695 g CO_2 = 64,96% C und 0,0745 g H_2O = 5,34% H.

3. 0,1787 g Substanz gaben bei 24° C. und 762 mm Druck 12,1 ccm Stickstoff = 7,58% N.

4. 0,1417 g Substanz gaben bei 26° C. und 760 mm Druck 10,0 ccm Stickstoff = 7,79% N.

Daß auch bei der anhaltenden Einwirkung von Salpetersäure (D. = 1,075) auf Galipin nur neben den obengenannten Spuren einer nitrierten Säure Nitrogalipin entsteht, beweist ein Versuch, bei welchem 3,0 g Galipin mit 200 ccm Salpetersäure (D. = 1,075) in einem Kolben über ganz kleiner freier Flamme erhitzt und in gewissen

Zeiträumen (meist 1—2 Tagen) noch fünfmal je 100 ccm Salpetersäure zugefügt wurden. Der nach 75 stündiger Einwirkung in der Salpetersäure ungelöst gebliebene Teil ging, nachdem er durch Filtrieren von der Salpetersäure getrennt war, mit viel heißem Wasser bis auf ganz geringen, orangefarbenen Rückstand in Lösung, und schied die wässerige Lösung beim Erkalten das Nitrat des oben beschriebenen Nitrogalipins ab, welches mit Soda das Nitrogalipin gab. Aus Alkohol wurden hellgelbe bei 139° schmelzende Nadeln erhalten. Die salpetersaure Lösung, welche durch Filtrieren von dem Nitrat des Nitroproduktes getrennt war, gab beim Einengen die in Sodalösung lösliche und durch Säuren wieder fällbare hellgelbe Säure (siehe oben).

Analyse des Nitroproduktes, welches bei 75 stündiger Einwirkung von Salpetersäure (D. = 1,075) in Form des Nitrates erhalten war.

5. 0,1264 g Substanz gaben 0,3017 g CO_2 = 65,09% C und 0,0609 g H_2O = 5,35% H.

Berechnet auf die Formel $C_{20}H_{20}N_2O_5$:

C = 65,18%
H = 5,47%
N = 7,61%

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.
C =	65,06	64,96	—	—	65,09%
H =	5,41	5,34	—	—	5,35%
N =	—	—	7,58	7,79%	—

Nicht nur diese analytischen Daten sprechen dafür, daß die Einwirkung der Salpetersäure nur eine nitrierende und in keiner Weise auch oxydierende gewesen ist, sondern auch die Analysen aller folgenden Derivate sowie auch die auf physikalisch-chemischem Wege ausgeführte Kontrolle des Molekulargewichtes. Es war auffallend, daß verdünnte Salpetersäure auf das Alkaloid nur nitrierend gewirkt haben sollte und sind deshalb, um die Frage einwandfrei zu entscheiden, eine Anzahl Derivate dargestellt und analysiert worden, um auf diese Weise das Molekulargewicht der neuen Verbindung in jeder Hinsicht prüfen zu können. Daß sowohl konzentrierte als auch verdünnte Salpetersäure mit einem Alkaloid ein Nitroprodukt gibt, zeigt das Verhalten des Papaverins. Letzteres Alkaloid gibt unter solchen Bedingungen gleichfalls das Nitrat eines Nitroproduktes und zeigt auch sonst in mancher Beziehung hinsichtlich der Konstitution viel Aehnlichkeit mit dem Galipin. In dem Papaverin liegt allerdings ein Isochinolinderivat vor, während die

aus der Zinkstaubdestillation des Galipins erhaltenen Resultate, wie bereits oben erwähnt, beim Galipin für ein Chinolinderivat sprechen.

Um die Gegenwart der Methoxylgruppen in dem Nitrogalipin nachzuweisen, wurde eine Methoxylbestimmung nach Zeisel ausgeführt. Zur Kontrolle ist auch eine solche von dem zur Darstellung des Nitrogalipins benutzten Galipin unternommen.

Methoxylgruppenbestimmung im Galipin.

0,2606 g Galipin gaben 0,5653 g Jodsilber, entsprechend 13,85% CH_3. Bei Anwesenheit von drei Methoxylgruppen im Galipin werden gefordert: 13,93% CH_3.

Methoxylgruppenbestimmung im Nitrogalipin.

0,1051 g Nitrogalipin gaben 0,2056 g Jodsilber, entsprechend 12,49% CH_3. Die Anwesenheit von drei Methoxylgruppen im Nitrogalipin würde 12,23% CH_3 erfordern.

Einen weiteren Beleg für die in dem mit verdünnter Salpetersäure erhaltenen Produkt angenommene Nitrogalipinformel bieten auch die Molekulargewichtsbestimmungen auf physikalisch-chemischem Wege.

Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung.

In 15,34 g Benzol ergab:

Nitrobase	Gefrierpunktserniedrigung	Mol.-Gew.
0,2947 g	0,2562°	374
0,3519 g	0,2640°	352

Bestimmung der Siedepunktserhöhung.

1. In 32,13 g Benzol gaben 0,4882 g Nitrobase eine Siedepunktserhöhung von 0,116°. Hieraus berechnet sich das Molekulargewicht zu 354.

2. In 17,62 g Benzol gaben 0,3371 g Nitrobase eine Siedepunktserhöhung von 0,144°, was einem Molekulargewicht 358,68 entspricht.

Für ein Nitrogalipin von der Formel $C_{20}H_{20}N_2O_5$ ergibt sich als Molekulargewicht 368, was in Anbetracht der Genauigkeit, die sich bei diesen Methoden erreichen läßt, als ein befriedigendes Resultat anzusehen ist.

Nitrat des Nitrogalipins $C_{20}H_{20}N_2O_5 . HNO_3$.

Dieses Nitrat entsteht direkt bei Einwirkung von Salpetersäure (D. = 1,075) auf Galipin in der Wärme und wird in hellgelben prismatischen Nadeln erhalten, wenn man das mit Salpetersäure

aus dem Galipin erhaltene Reaktionsprodukt aus Wasser krystallisiert. Es läßt sich auch durch Auflösen des Nitrogalipins in heißer verdünnter Salpetersäure darstellen. Die beim Erkalten auskrystallisierenden Nadeln bräunen sich beim Erwärmen bei 178° und schmelzen unter lebhaftem Aufschäumen bei 180°.

Das Salz erwies sich als krystallwasserfrei.

0,1264 g Salz gaben bei 24° und 762 mm Druck 11,6 ccm Stickstoff = 10,26% N.

Obige Formel verlangt 9,74% N.

Chlorhydrat des Nitrogalipins $C_{20}H_{20}N_2O_5 . HCl + \frac{1}{2} H_2O$.

Dieses Salz wird erhalten, wenn man Nitrogalipin aus salzsäurehaltigem Wasser krystallisiert. Es bildet haarförmige hellgelbe Krystalle, die bei 179° sintern und bei 180° unter lebhaftem Aufbrausen schmelzen.

Das Salz enthält ½ H_2O Krystallwasser, welches es bei einer 105° nicht übersteigenden Temperatur verliert.

Bestimmung des Wassergehaltes:

0,0989 g Substanz verloren bei 105° 0,0020 g Wasser = 2,04% H_2O.

0,0561 g Substanz verloren bei 105° 0,0012 g Wasser = 2,12% H_2O.

Für die Formel $C_{20}H_{20}N_2O_5 . HCl + \frac{1}{2} H_2O$ berechnet sich der Wassergehalt zu 2,17%.

Bestimmung des Chlorwasserstoffgehalts im Chlorhydrat.

0,1125 g des wasserfreien Chlorhydrats gaben 0,0392 g AgCl = 8,86% HCl.

0,0945 g des wasserfreien Chlorhydrats gaben 0,0330 g AgCl = 8,88% HCl.

Das wasserfreie Chlorhydrat des Nitrogalipins $C_{20}H_{20}N_2O_5 . HCl$ verlangt HCl = 9,02 und stimmen hiermit die Analysenwerte gut überein.

Sulfat des Nitrogalipins $(C_{20}H_{20}N_2O_5)_2 . H_2SO_4 + H_2O$.

Das Salz wird erhalten durch Lösen des Nitrogalipins in verdünnter heißer Schwefelsäure. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich der Körper in Büscheln feiner hellgelber Nadeln ab, die bei 189° zusammensintern und auf 191° erhitzt zu einem dunkelbraunen Oele schmelzen.

Bestimmung des Wassergehaltes.

0,2023 g Substanz verloren bei 105° 0,0040 g Wasser = 1,97% H_2O.

0,1218 g Substanz verloren bei 105° 0,0024 g Wasser = 1,97% H_2O.

Die Formel $(C_{20}H_{20}N_2O_5)_2 . H_2SO_4 + H_2O$ verlangt 2,11% H_2O.

Bestimmung der Schwefelsäure im Sulfat.

0,1082 g lufttrockene Substanz gaben 0,0294 g $BaSO_4$ = 11,40% H_2SO_4.

Für die Formel $(C_{20}H_{20}N_2O_5)_2 . H_2SO_4 + H_2O$ berechnet sich der Gehalt an H_2SO_4 zu 11,50%.

Platindoppelsalz des Nitrogalipins $(C_{20}H_{20}N_2O_5)_2 . 2\,HCl . PtCl_4$.

Um nun noch auf rein chemischem Wege das Molekulargewicht des Nitrogalipins festzustellen bezw. zu kontrollieren, wurde das Platindoppelsalz dargestellt. Durch Bestimmung des Platingehaltes konnte das Molekulargewicht der Nitrobase mit größtmöglichster Genauigkeit festgestellt und sind damit die Resultate der Gefrierpunktserniedrigung und der Siedepunktserhöhung bestätigt worden. Beim Versetzen einer Lösung der Nitrobase in verdünnter Salzsäure mit überschüssiger Platinchloridlösung schied sich das Doppelsalz in Form prismatischer Nadeln von schön orangegelber Farbe ab. Die abfiltrierten und mit Wasser gut gewaschenen Nadeln zeigten nach dem Trocknen beim Erwärmen keinen wohldefinierten Schmelzpunkt, dagegen trat beim Erhitzen auf 227° unter Verkohlen und Schäumen Zersetzung ein. Da beim längeren Erwärmen auf 105° kein Gewichtsverlust eintrat, so war die Verbindung demnach frei von Krystallwasser.

Bestimmung des Platingehaltes.

1. 0,1083 g Substanz gaben nach dem Veraschen 0,0185 g Platin = 17,08% Pt.

Hieraus berechnete sich das Molekulargewicht des Nitrogalipins zu 366.

2. 0,1063 g Substanz gaben nach dem Veraschen 0,0182 g Platin = 17,12% Pt.

Das hieraus berechnete Molekulargewicht beträgt 365.

Einen weiteren Beitrag zur Zusammensetzung der Verbindung lieferte die Verbrennung.

3. 0,2070 g Substanz gaben 0,3191 g CO_2 = 42,04% C und 0,0657 g H_2O = 3,53% H.

Berechnet auf die Formel $(C_{20}H_{20}N_2O_5)_2 . 2\,HCl . PtCl_4$:	Gefunden: 1.	2.	3.
C = 41,88	42,04%	—	—
H = 3,66	3,53%	—	—
Pt = 17,01	—	17,08	17,12%

Goldsalz des Nitrogalipins $C_{20}H_{20}N_2O_5 . HCl . AuCl_3$.

Zur Darstellung des Goldsalzes wurde eine erwärmte Lösung von Nitrogalipin in verdünnter Salzsäure mit überschüssiger Goldlösung versetzt. Beim Erkalten der Flüssigkeit krystallisierten goldgelbe Nadeln, die zu Büscheln angeordnet waren, aus. Da eine herausgenommene Probe unter dem Mikroskop durchaus einheitlich aussah, so konnte auf weiteres Umkrystallisieren des abgeschiedenen Salzes verzichtet werden. Die lufttrockenen Nadeln begannen beim Erwärmen im Schmelzrohr bei 190° unter Bräunung zu sintern und schmolzen bei 192° unter Aufschäumen. Gleich dem Platinderivat erwies sich auch das Goldsalz als krystallwasserfrei.

Bestimmung des Goldgehaltes.

1. 0,1091 g Substanz gaben nach dem Veraschen 0,0302 g Gold = 27,68% Au.

Hieraus berechnete sich das Molekulargewicht des Nitrogalipins zu 372.

2. 0,1041 g Substanz gaben nach dem Veraschen 0,0289 g Gold = 27,76% Au.

Das hieraus berechnete Molekulargewicht beträgt 370.

Nitrogalipin (Mol.-Gew. = 368) würde in Form seines Goldsalzes 27,85% Gold verlangen.

Reduktion des Nitrogalipins zur Amidoverbindung.

Bot die Reduktion des beim Kusparin mit Salpetersäure entstehenden Nitroproduktes schon Schwierigkeiten und bedurfte es hierbei gewisser Vorsichtsmaßregeln, um die freie Amidobase vor Luftoxydation zu schützen, so scheint es beim Nitrogalipin fast ganz unmöglich eine Reduktionsmethode und geeignete Aufarbeitungsweise für das Reaktionsprodukt ausfindig zu machen, wonach der Amidokörper in nur einigermaßen befriedigender Ausbeute erhalten wird. Es ist zu diesem Zwecke das Nitrogalipin in essigsaurer Lösung mit Zinkstaub und Salzsäure, ferner mit alkoholischem Zinnchlorür und Salzsäure, nach Zinin mit Schwefelammon in Alkohol und schließlich mit Titanchlorid in wässerigalkoholischer Salzsäurelösung reduziert worden. Am besten scheint

sich noch die Methode mit Zinnchlorür in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Salzsäure zu eignen, indessen ist auch in diesem Falle die Ausbeute äußerst mangelhaft. Die Verarbeitung des mit Zinnchlorür in Alkohol erhaltenen Reaktionsproduktes erfolgte so, daß nach längerer Einwirkung bei Wasserbadwärme der Alkohol verjagt und das gebildete Zinndoppelsalz in Wasser unter Zusatz von Salzsäure gelöst und durch Schwefelwasserstoff entzinnt wurde. Die entzinnte Flüssigkeit engt man unter ständigem Einleiten von Schwefelwasserstoff ein und macht aus dem hierbei erhaltenen Chlorhydrat mit Natronlauge die Amidobase frei. Dieselbe krystallisierte aus Alkohol unter Wasserzusatz in sternförmigen, zu Bündeln vereinigten grauweißen Nadeln, die bei 156° schmolzen. Die Ausbeute war immer schlecht und ist deshalb, da auch andere Reduktionsmethoden sich als nicht günstiger erwiesen, das Amidoprodukt nicht weiter untersucht worden. Die Amidobase bildet ein Gold- sowie ein Platindoppelsalz. Letzteres ist analysiert, doch ergab die Analyse des wasserhaltigen, aber nicht gut krystallisierenden Platinsalzes, das sich bei 192° bräunte und bei 300° noch nicht geschmolzen war, keine befriedigenden Werte. Um nicht unnötig Material zu opfern, ist daher die Charakterisierung des für die Konstitutionsfrage belanglosen Amidogalipins unterblieben.

II. Oxydation des Galipins mit Kaliumpermanganat.

Beiträge zur Konstitution des Galipins.

Wenn auch die Salpetersäure, die nach noch nicht veröffentlichten Versuchen beim Kusparin sich als geeignet zum Abbau erwies, beim Galipin gänzlich versagte, so war doch beim Galipin nach den Beobachtungen von Tröger und Müller mit anderen Mitteln ein oxydativer Abbau sehr leicht erreichbar. Auffallend ist hierbei, daß Chromsäure, die sich beim Kusparin als gänzlich unbrauchbar erwies, beim Galipin sich sehr bewährte, und daß Kaliumpermanganat das Galipin viel leichter angreift als das Kusparin, während Salpetersäure Galipin nur nitriert und Kusparin leicht abbaut. Ist durch Einwirkung von Salpetersäure im Galipin eine Nitrogruppe eingetreten, so ist der Widerstand dieses Nitrogalipins gegen Oxydationsmittel (Chromsäure oder Kaliumpermanganat) ein sehr großer geworden, während dies bei dem mit Salpetersäure erhaltenen nitrierten Abbauprodukt des Kusparins $C_{17}H_{14}N_2O_4 + H_2O$ nicht in dem Maße der Fall ist. Tröger und Müller haben bei ihren Versuchen drei Wege bei dem oxydativen Abbau eingeschlagen: 1. Oxydation des Galipins mit Kalium-

dichromat und Schwefelsäure. 2. Oxydation des Galipinsulfats mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung. 3. Abgekürzte Oxydation des Galipinsulfats mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung. Die erste Versuchsreihe hatte Veratrumsäure und Anissäure, sowie eine kleine Menge eines Amins C_3H_9N und eine geringe Menge einer stickstoffhaltigen Säure vom Schmelzpunkt 241—247° ergeben. Letztere Säure konnte wegen zu geringer Menge nicht analysiert werden.

Der zweite von Tröger und Müller eingeschlagene Weg lieferte neben Spuren von Veratrumsäure zwei stickstoffhaltige Säuren vom Schmelzpunkt 242—246° bezw. 262—264°, von denen aber nur die erstere in einer zur Analyse einigermaßen ausreichenden Form erhalten werden konnte. Trotz alledem war die Menge dieser Säure so gering, daß noch nicht einmal die Frage nach der unitären Formel dieser Säure mit Sicherheit entschieden werden konnte. Dieser zweite Weg des oxydativen Abbaues hatte gelehrt, daß die nach einiger Zeit in der Reaktionsflüssigkeit nachweisbare Veratrumsäure mit fortschreitender Oxydation zum Teil wieder verschwindet, und wurde aus diesem Grunde eine abgekürzte Oxydation unter sonst gleichen Bedingungen wie bei der zweiten Methode gewählt. In diesem Falle wurde eine größere Menge Veratrumsäure gefunden und außerdem eine stickstoffhaltige Säure mit dem Schmelzpunkt 191,5° erhalten (C = 64,39%, 64,21%; H = 4,8%, 4,5%); Stickstoff wurde in einem bei 193—194° schmelzenden Produkt zu 8,3% gefunden, kann aber, da es nicht erwiesen ist, ob es sich in den beiden Produkten vom Schmelzpunkt 191,5° bezw. 193—194° um die gleiche Säure handelt, bei Aufstellung einer unitären Formel keine Berücksichtigung finden. Erwähnt sei schließlich noch, daß Tröger und Müller bei einer zweiten abgekürzten Oxydation des Galipins neben Veratrumsäure eine bei 165—166° schmelzende Säure (prächtige, weiße, glänzende Nadeln) sowie eine bei 189,5° schmelzende Säure (glänzende hellgelbe Blättchen) erhielten. So wenig Analysenmaterial diese früheren mit Kaliumpermanganat ausgeführten Oxydationsversuche des Galipins auch boten, so viel lehrten sie doch, daß man außer zur Veratrumsäure auch zu stickstoffhaltigen Säuren gelangen kann, und daß die Menge der ersteren bei zu lang anhaltender Oxydation sich vermindert. Die sowohl bei der Chromsäure- als auch bei der Kaliumpermanganatoxydation auftretende Veratrumsäure mußte von einem in dem Alkaloid enthaltenen und zwei Methoxylgruppen aufweisenden Benzolkern herrühren. Daher war es nicht ausgeschlossen, durch Einhaltung günstiger Versuchs-

bedingungen neben der Veratrumsäure zu einer zweiten stickstoffhaltigen Säure zu gelangen, die als zweites Spaltungsprodukt unter gleichzeitiger Oxydation sich bildet.

Die zu diesem Zwecke notwendigen Versuchsreihen haben viel Material erfordert, und wenn sie auch durchweg neben Veratrumsäure nur eine stickstoffhaltige Säure lieferten, so ließen doch die Ausbeuten an dieser letzteren viel zu wünschen übrig und bei diesen endlosen Versuchsreihen ging das so schwierig zu beschaffende Ausgangsmaterial zu Ende, als es nach vielen Mühen endlich gelungen war, mit einer wenigstens einigermaßen befriedigenden Ausbeute an den beiden Säuren rechnen zu können, wodurch natürlich die endgültige Lösung der Konstitutionsfrage beim Galipin noch etwas hinausgezogen wird.

Bei diesen Versuchsreihen, deren Einzelheiten hier nicht näher erörtert werden sollen, wurden 2,5 g bezw. 5,0 g Galipin als Sulfat in wässeriger Lösung mit Kaliumpermanganat (8,5—24,5 g) in der Zeit von 30—70 Stunden und bei Temperaturen von 22—50^0 oxydiert. Das wässerige Filtrat vom Braunsteinniederschlage wurde, nachdem letzterer wiederholt mit Wasser ausgekocht war eingeengt, die erhaltene schwach alkalische Flüssigkeit mit Salzsäure schwach angesäuert und nun die Veratrumsäure ausgeäthert. Hiernach schied sich im wässerigen Filtrat nach längerem Reiben mit einem Glasstab die stickstoffhaltige Säure ab und wurde nach dem Abfiltrieren aus wenig heißem Wasser umkrystallisiert. Bei diesen Versuchsreihen sind für 5,0 g in Arbeit genommenes Galipin Mengen von 0,17—0,8 g Veratrumsäure und 0,12—1,04 g stickstoffhaltige Säure erhalten worden. Da die Reaktionsflüssigkeit nach der Oxydation alkalisch ist, so ist mit eventuellen Mengen von Galipin, das sich der Oxydation entzogen haben kann, zu rechnen. Der lufttrockene Braunsteinniederschlag wurde deshalb im Soxhlet mehrere Stunden mit siedendem Alkohol extrahiert. Diese wiederholt ausgeführten Extraktionsversuche lehrten, daß bei Anwendung von 15,0 g Galipin bei der Oxydation etwa 1,2 g sich der Oxydation entziehen und in den Braunsteinschlamm gelangen, dem sie nachträglich durch siedenden Alkohol wieder entzogen werden können.

Es ist schließlich die Oxydation in folgender Weise durchgeführt und hat auf 5,0 g Galipin (hierbei ist die im Braunsteinschlamm enthaltene Galipinmenge noch nicht in Abzug gebracht) etwa 0,5—0,6 g Veratrumsäure und 0,6—1,0 g stickstoffhaltige Säure ergeben: 2,5 g Galipin wurden mit 25 ccm Schwefelsäure (1 ccm = 0,031 g H_2SO_4) und 500 g Wasser in Lösung gebracht

und zu dieser auf 35—45° gehaltenen Lösung unter kräftigem Rühren mittels Turbine 62,5 ccm einer wässerigen Kaliumpermanganatlösung, die 12,5 g $KMnO_4$ auf 300 ccm Wasser enthielt, schnell zugetropft. Die Reduktion der Kaliumpermanganatlösung geht anfangs ziemlich rasch vor sich, man gibt dann bei 35° weitere 62,5 ccm Kaliumpermanganatlösung hinzu, die ebenfalls schnell (etwa 10 Minuten) verbraucht werden. Nach weiterem tropfenweisen Zusatz von 25 ccm Schwefelsäure (1 ccm = 0,031 g H_2SO_4), das ist die Menge Säure, die zur Bindung des bei dem zweiten Kaliumpermanganatzusatzes frei werdenden Alkalis erforderlich ist, oxydiert man mit obiger Kaliumpermanganatlösung bei 25° weiter, bis etwa im ganzen 200—220 ccm Lösung verbraucht sind. Es wird nun bis zur völligen Entfärbung der Flüssigkeit gerührt und die nahezu neutrale, fast etwas alkalisch reagierende Flüssigkeit vom Manganschlamm abfiltriert. Letzteren zieht man mit sodahaltigem heißen Wasser aus und engt die vereinigten Auszüge und Filtrate auf ein kleines Volumen (ca. 100 ccm) ein. Bei einem Verbrauch von 200 bis 220 ccm obiger Kaliumpermanganatlösung würden im ganzen 8,3—9,17 g Kaliumpermanganat auf 2,5 g Galipin verbraucht sein. Die zur Oxydation mit einer solchen Menge Kaliumpermanganat erforderliche Zeit betrug etwa 3—4 Stunden.

Im Gegensatz zu der bei früheren Oxydationsversuchen eingeschlagenen Arbeitsweise gestaltet sich die Isolierung der beiden bei der Oxydation als Spaltungs- und Oxydationsprodukte auftretenden Säuren sehr einfach, wenn man am Schluß der Oxydation eine saure Reaktion der Flüssigkeit vermeidet und für eine ganz schwach alkalische Reaktion Sorge trägt, was bei obigen Versuchsbedingungen der Fall ist. Unter diesen Umständen gelangt alles Mangan als MnO_2 zur Abscheidung und die wässerigen Auszüge und Filtrate enthalten dann außer den Kalium- bezw. Natriumsalzen der beiden entstandenen Säuren nur Kaliumsulfat. Der geteilte Schwefelsäurezusatz während der Oxydation soll eine infolge der eintretenden alkalischen Reaktion erfolgende Galipinabscheidung vermeiden.

Zur Isolierung der beiden bei dem oxydativen Abbau entstandenen Säuren säuert man die etwa auf 50—100 ccm eingeengten wässerigen Filtrate von der Oxydation mit verdünnter Salzsäure an und schüttelt diese saure Flüssigkeit wiederholt mit Aether aus. Hierdurch wird der Flüssigkeit Veratrumsäure entzogen, die nach Abdunsten des ätherischen Auszuges als weißer Rückstand hinterbleibt und nun aus heißem Wasser umkrystallisiert wird. Man erhält so, wenn die Veratrumsäure rein war, die für diese Säure schon bei den früheren Oxydationsversuchen beobachteten zu

sprossen- und leiterartigen Gebilden zusammengetretenen Krystallprismen. Die Säure hatte den Schmelzpunkt 179—180°, den sie beim Vermischen mit unzweifelhafter Veratrumsäure beibehielt. Die Veratrumsäure zeigte in einem Falle, als der Verdunstungsrückstand der aus der sauren Flüssigkeit erhaltenen ätherischen Ausschüttelung einen stechenden, an Ameisensäure erinnernden Geruch zeigte, beim erstmaligen Umkrystallisieren aus Wasser noch nicht die oben erwähnten Krystallgebilde, wohl aber, als die erste Krystallisation noch ein zweites Mal aus Wasser krystallisiert war. Demnach scheinen geringe Verunreinigungen die für die Veratrumsäure höchst charakteristische Krystallform beeinflussen zu können.

Um nun das zweite Oxydationsprodukt des Galipins, das heißt die stickstoffhaltige Säure zu isolieren, reibt man für den Fall, daß bei der Aether-Ausschüttelung der Veratrumsäure keine Krystallabscheidung (tritt besonders dann ein, wenn man zur besseren Trennung der ätherischen und wässerigen Schicht einige Tropfen Alkohol zusetzt) erfolgt ist, einige Zeit mit einem Glasstabe an der Gefäßwand, nachdem man vorher das Volumen der Flüssigkeit auf etwa 20—30 ccm eingeengt hat. Durch kürzeres oder längeres Reiben erfolgt dann die Abscheidung eines feinen, sandigen, spezifisch schweren, schmutzig fleischfarbenen Pulvers, das man nach dem Sammeln aus heißem Wasser, in dem es relativ leicht löslich ist, unter Zuhilfenahme von Tierkohle umkrystallisiert. Man erhält so weiße, glänzende Nadeln, die wasserhaltig bei etwa 188—189°, wasserfrei bei 194° schmelzen. Aus den Mutterlaugen, welche die ursprüngliche rohe Säure gegeben hatten, gelang es nicht, irgend ein anderes Produkt noch zu fassen, außer ganz geringen Mengen der erwähnten Säure. Es sind zu diesem Zwecke verschiedene Wege eingeschlagen worden, doch haben sich hierbei wohldefinierte chemische Produkte nicht fassen lassen. Wenn während oder nach dem Ausäthern der Veratrumsäure die Abscheidung der stickstoffhaltigen Säure nicht erfolgt, so ist die saure Flüssigkeit genügend weit zu konzentrieren, da nach Austreiben des gelösten Aethers die Säure nur schwer sich abscheidet und ein Zusatz von mehr als einigen Tropfen Alkohol die Fällung der anorganischen Salze (K_2SO_4) bewirkt. Die stickstoffhaltige Säure scheint in hohem Grade Uebersättigungserscheinungen in Lösung zu zeigen, und hat es sich in manchen Fällen als praktisch erwiesen, die konzentrierte wässerige Lösung der Säure in mehreren kleinen Anteilen mit einem Glasstabe zur Säureabscheidung kräftig zu reiben, wodurch, sobald einmal Abscheidung der Säure in merklichem Maße erfolgt, dieselbe sich

auch auf die damit geimpfte Lösung überträgt. Trotzdem die Säure in Wasser schon bei relativ geringer Wärmezufuhr in Lösung geht, so scheidet sie sich aus der wässerigen Lösung ziemlich gut und auch relativ rasch in Krystallen ab, so daß es hiernach scheint, als wenn die in der ursprünglichen Flüssigkeit enthaltene freie Säure und gelösten Salze ihre Löslichkeit in Wasser sehr stark erhöhen und damit die Abscheidung erschweren.

In der Einleitung zu dieser Arbeit ist für das Galipin als wahrscheinliche Formel eine solche in Erwägung gezogen, bei der ein Rest $(OCH_3)C_9H_5N$ einerseits und ein Rest $C_6H_3(OCH_3)_2$ andererseits an $—CH_2.CH_2—$ gebunden ist. Es wäre bei dem oxydativen Abbau in der Gruppe $—CH_2.CH_2—$ eine Spaltung und Oxydation des CH_2-Restes zu COOH anzunehmen. Hierzu wären aber 5 O nötig, die man bei Oxydation in saurer Lösung aus 2 Molekülen $KMnO_4$, in alkalischer Lösung aus 3⅓ Molekülen $KMnO_4$ erhalten würde. Es würden hiernach auf 323 g Galipin 525 g $KMnO_4$ oder auf 5 g Galipin 8,2 g $KMnO_4$ nötig sein, wenn man annimmt, daß die Oxydation durchweg in alkalischer Lösung vor sich geht. In Wirklichkeit wird aber zur Erzielung einer guten Ausbeute fast die doppelte Menge Kaliumpermanganat verbraucht und alle bisher mit einer den obigen Verhältnissen entsprechenden Menge Permanganat ausgeführten Versuche haben sich als unvorteilhaft erwiesen. Allem Anschein nach haben Tröger und Müller diese stickstoffhaltige Säure schon in geringen Mengen in den Händen gehabt, als sie die bei der Oxydation des Galipinsulfats in neutraler Lösung mit Kaliumpermanganat erhaltene bei 191,5° schmelzende Säure analysierten, für die sie 64,39 bezw. 64,21% C und 4,80 bezw. 4,51% H fanden, und die sie durch Umkrystallisieren einer bei 184° schmelzenden Säure aus Wasser mit Tierkohle erhalten hatten. Ganz ähnliche Resultate wurden auch mit einer nach obiger Methode bereiteten, bei 188° schmelzenden Säure bei der Analyse erhalten; nämlich 64,54 bezw. 64,28% C und 4,41 bezw. 4,72% H. Diese mit den obigen Zahlen ziemlich gut übereinstimmenden Werte sind aber ohne Wert, denn weitere Versuche, bei denen die genannte Säure dargestellt und durch Krystallisieren aus Wasser gereinigt wurde, ließen erkennen, daß die Säure mit Krystallwasser krystallisiert, und daß die obigen früher und auch neuerdings gefundenen Zahlenwerte einer nicht ganz krystallwasserfreien Säure entsprechen. Die wasserhaltige Säure sintert nämlich bei 184°, um bei 188° unter Schäumen zu schmelzen, und zeigt wasserfrei den Schmelzpunkt 194°; sie vermag nämlich mit 2 Molekülen Wasser zu krystallisieren.

Analyse der Veratrumsäure, die aus der Oxydationsflüssigkeit nach schwachem Ansäuern beim Ausäthern erhalten wird und bei 179—180° schmilzt.

0,1069 g Substanz gaben 0,2331 g CO_2 = 59,47% C und 0,0532 g H_2O = 5,53% H.

Veratrumsäure $C_6H_3(OCH_3)_2COOH$ verlangt:	Gefunden:
C = 59,34	59,47%
H = 5,49	5,53%

Auch die Bestimmung der Methoxylgruppen nach Zeisel bestätigt, daß in der bei 179—180° schmelzenden stickstofffreien Säure Veratrumsäure vorliegt.

0,2135 g Substanz gaben 0,5336 g AgJ = 16,00% CH_3 Veratrumsäure, die zwei (OCH_3)-Gruppen enthält, fordert 16,50% CH_3.

Schließlich wurde die Veratrumsäure noch durch die Analyse ihres Silbersalzes identifiziert. Dieses Salz wurde durch Lösen der Säure in wässerigem Ammoniak, Vertreiben des überschüssigen Ammoniaks und Fällen mit Silbernitrat als gallertartiger, beim Stehen aber krystallinisch werdender Niederschlag erhalten.

0,2071 g Substanz gaben 0,0773 g Ag = 37,32% Ag.
Veratrumsaures Silber verlangt 37,37% Ag.

Es ist somit die Veratrumsäure als unzweifelhaftes Spaltungs- und Oxydationsprodukt bewiesen und zwar ergab sich, daß die Menge dieser Säure bei fast 20 Versuchsreihen nahezu immer die gleiche war wie diejenige der als zweites Spaltungs- und Oxydationsprodukt auftretenden stickstoffhaltigen Säure.

Letztere erwies sich als eine mitunter krystallwasserhaltig krystallisierende Säure. In der von Tröger und Müller analysierten geringen Menge einer bei 191,5° schmelzenden Säure, die bei der Oxydation des Galipinsulfats mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung erhalten worden ist, hat entschieden die oben erwähnte stickstoffhaltige Säure vorgelegen, scheinbar allerdings nicht in ganz reinem Zustande, denn auch die ersten mit dem lufttrockenen Produkte für vorliegende Mitteilung ausgeführten Elementaranalysen haben, wie schon oben gezeigt, fast die gleichen Resultate, wie sie Tröger und Müller erhielten, ergeben. Als nun bei der Analyse ein Produkt anderer Darstellung analysiert wurde, war der Kohlenstoffgehalt gesunken und der Wasserstoffgehalt gestiegen, was sofort die Vermutung aufkommen ließ, daß es sich in diesem speziellen Falle um eine krystallwasserhaltige Säure handeln könne, welche Vermutung der Versuch bestätigte.

Analyse der wasserhaltigen N-Säure.

0,1112 g Substanz gaben 0,2261 g CO_2 = 55,45% C und 0,0542 g H_2O = 5,42% H.

0,1238 g Substanz gaben 0,2513 g CO_2 = 55,36% C und 0,0625 g H_2O = 5,61% H.

Eine Säure von der Formel $C_{11}H_9NO_3 + 2 H_2O$ verlangt:

C = 55,23%
H = 5,44%

Nachdem erkannt, daß die N-Säure auch krystallwasserhaltig krystallisieren kann, wurde mit der Säure obiger Darstellung eine Wasserbestimmung und im Anschluß daran eine Elementaranalyse ausgeführt.

Bestimmung des Wassergehaltes der N-Säure.

0,1067 g Substanz verloren beim Erhitzen auf 105° 0,0162 g Wasser = 15,18% H_2O.

0,1635 g Substanz verloren beim Erhitzen auf 105° 0,0246 g Wasser = 15,04% H_2O.

Eine Säure $C_{11}H_9NO_3 + 2 H_2O$ verlangt: 15,06% H_2O.

Es wurde nun die bis zur Gewichtskonstanz bei 105° getrocknete N-Säure analysiert:

1. 0,0905 g Substanz gaben 0,2147 g CO_2 = 64,70% C und 0,0366 g H_2O = 4,49% H.

2. 0,1389 g Substanz gaben 0,3308 g CO_2 = 64,95% C und 0,0541 g H_2O = 4,32% H.

3. 0,2295 g Substanz gaben bei 21° C. und 760 mm 13,00 ccm Stickstoff = 6,61% N.

Berechnet auf die Formel $C_{11}H_9NO_3$:	Gefunden: 1.	2.	3.
C = 65,03	64,70	64,95%	—
H = 4,43	4,49	4,32%	—
N = 6,89	—	—	6,61%

Es wurde schließlich auch noch eine Stickstoffbestimmung der wasserhaltigen Säure ausgeführt.

0,2306 g Substanz gaben bei 26° C. und 753 mm 12,4 ccm Stickstoff = 5,88% N.

Eine Säure $C_{11}H_9NO_3 + 2 H_2O$ verlangt 5,86% N.

Ferner wurde noch durch Bestimmung der Methoxylgruppen nach Zeisel die Anwesenheit einer (OCH_3)-Gruppe in dieser Säure nachgewiesen.

0,1653 g Substanz gaben 0,1532 g AgJ = 5,91% CH_3.
0,1661 g Substanz gaben 0,1683 g AgJ = 6,47% CH_3.
Eine Säure $C_{11}H_9NO_3 + 2 H_2O$ verlangt 6,27% CH_3.

Schließlich wurde die Basizität der Säure mit $^n/_{100}$ Natronlauge unter Anwendung von Phenolphtalein als Indikator ermittelt.

0,1097 g Säure verbrauchten 46,00 ccm $^n/_{100}$ NaOH bis zur Neutralisation, woraus sich das Molekulargewicht 237,9 berechnet, während die Formel $C_{11}H_9NO_3 + 2\,H_2O$ das Molekulargewicht 239 verlangt. Die Säure ist mithin einbasisch, enthält also eine Carboxylgruppe, denn 0,1097 g Säure verlangen für 1 COOH 0,0183 g NaOH, das heißt 45,8 ccm $^n/_{100}$ NaOH, während der Titrationsversuch 46,00 ccm erforderte.

Somit enthält die stickstoffhaltige Säure eine Methoxyl- und eine Carboxylgruppe, ein Stickstoffatom und scheint sich vom Chinolin abzuleiten, so daß sie als eine Oxymethylchinolincarbonsäure (?) $C_9H_5N(OCH_3)COOH$ aufzufassen ist. Allerdings ist der Beweis für ein Chinolinderivat noch nicht endgültig abgeschlossen, da infolge von Mangel an Material eine Wiederholung der Zinkstaubdestillation vorläufig unterbleiben mußte. Die bisher mit 3,0 g Galipin im Wasserstoffstrom ausgeführte Zinkstaubdestillation schien vielleicht infolge zu hoher Temperatur eine tiefergehende Zersetzung bewirkt zu haben, da ein aus den bei diesem Prozeß in Salzsäure aufgefangenen flüchtigen Produkten bereitetes Platinsalz bei der Analyse 43,36% Platin aufwies und keinen Schmelzpunkt besaß. Allerdings konnte beim Stehen der Mutterlaugen des zuerst abgeschiedenen Platinsalzes ein in schönen, langen, dünnen und orangeroten Nadeln krystallisierendes Platinsalz noch isoliert werden, das bei 222° schmolz und in dem, dem Schmelzpunkt entsprechend, ein Platinsalz des Chinolins vorzuliegen scheint. Es ist auch eine Analyse dieses Platinsalzes ausgeführt, die einen für ein Platinsalz des Chinolins stimmenden Wert gab, doch soll auf diese allerdings mit großer Sorgfalt ausgeführte Analyse kein besonderer Wert gelegt werden, da die zur Analyse vorliegende Menge des Platinsalzes sehr gering war.

Analyse des bei 222° schmelzenden Platinsalzes.

0,0343 g Substanz gaben 0,0095 g Pt = 27,66% Pt.

Ein Platinsalz des Chinolins $(C_9H_7N)_2H_2PtCl_6 + 2\,H_2O$ verlangt 27,7% Pt.

Es lag nun nahe, die obige stickstoffhaltige Säure noch durch einige weitere Derivate zu charakterisieren, doch haben in dieser Hinsicht angestellte Versuche keinen besonders günstigen Erfolg gehabt und sind deshalb, um nicht unnötige Mengen dieser kostbaren

Säure zu opfern, vorläufig eingestellt. Erwähnt sei aber, daß die gegen Lackmus amphotere Säure im Gegensatz zu den bisher bei der Oxydation der Angosturaalkaloide erhaltenen stickstoffhaltigen Säuren verhältnismäßig leicht schon von mäßig warmem Wasser gelöst wird, so daß es anfangs schien, als wenn das nach dem Ausschütteln der Veratrumsäure sich abscheidende Produkt anorganischer Natur sei. Mit Silbernitrat bildet die Säure ein gelatinöses Silbersalz, das weder durch Stehenlassen, noch durch Lösungs- und Abscheidungsversuche in anderer Form erhalten werden konnte. Infolgedessen gab die Analyse des Silbersalzes, das nach dem Lufttrockenwerden und Zerreiben ein graues Pulver darstellt, keine befriedigenden Resultate, sondern immer zu hohe Werte für Silber.

Auch die Darstellung eines Barium- sowie eines Bleisalzes erwies sich zur Charakterisierung der Säure nicht vorteilhaft. Das erstere wurde aus der wässerigen Lösung der Säure beim Erhitzen mit Bariumkarbonat und Eindampfen des Filtrates als ein sehr leicht lösliches und somit schwer rein zu erhaltendes Salz gewonnen, dessen Analyse annähernd der obigen Formel entsprechende Werte gab. Auch das Bleisalz bot Schwierigkeiten bei der Reinigung, so daß schließlich von einem Studium dieser Salze Abstand genommen wurde.

Als stickstoffhaltige Säure gibt dieselbe infolge ihrer basischen Eigenschaften ein Chlorhydrat und ein Platinsalz, deren Analysen aber vorläufig aus dem oben erwähnten Grunde unterblieben, zumal die Zeisel'sche Methoxylbestimmung ergeben hatte, daß man bei dieser Methode die der Methoxylsäure entsprechende Oxychinolincarbonsäure erhalten kann. Zu diesem Zwecke wurde die aus der Zeiselbestimmung resultierende Reaktionsflüssigkeit mit viel Wasser verdünnt, längere Zeit erhitzt und dann mit soviel schwefliger Säure behandelt, bis die Flüssigkeit farblos geworden ist. Man erhält so die Oxysäure in feinen, langen und dünnen Nadeln. Zur Darstellung dieser Säure in größeren Mengen wurde die Methoxylsäure mit Jodwasserstoff analog der Zeiselbestimmung solange auf 150° (mehrere Stunden) erhitzt, bis in einer vorgelegten Silbernitratlösung Jodsilber nicht mehr abgeschieden wurde. Die mit Wasser verdünnte Reaktionsflüssigkeit wurde nun mit schwefliger Säure entfärbt und die abgeschiedene in Wasser schwer lösliche Säure aus salzsäurehaltigem Wasser krystallisiert, wobei sie in weißen dünnen Nadeln erhalten wurde, die sich beim Liegen an der Luft gelblichweiß färbten. Die Säure schmilzt bei raschem Erhitzen bei 273° unter Zersetzung, bei langsamem Erhitzen bräunt sie sich bei 261° und schmilzt bei 263° unter Schäumen.

Analyse der stickstoffhaltigen Oxysäure.

1. 0,0745 g Substanz gaben 0,1716 g CO_2 = 62,82% C und 0,0297 g H_2O = 4,43% H.

2. 0,1012 g Substanz gaben bei 25° C. und 740 mm 7,1 ccm Stickstoff = 7,57% N.

Berechnet auf die Oxysäure $C_{10}H_7NO_3$:	Gefunden: 1.	2.
C = 63,49	62,82%	—
H = 3,70	4,43%	—
N = 7,41	—	7,57%

Wenn auch die Bestimmung keine sehr befriedigende Werte gab, so steht es doch außer Frage, daß es sich hier nur um eine Oxysäure und höchstwahrscheinlich um eine Oxychinolincarbonsäure $(OH)C_9H_5N(COOH)$ handeln kann.

Es wird nun, sobald neue Mengen von Galipin wieder zur Verfügung stehen, die Hauptaufgabe zur Lösung der Konstitutionsfrage des Galipins sein müssen, diese Oxychinolincarbonsäure bezw. ihren oben beschriebenen Methyläther zu einem Oxy- bezw. Methoxychinolin abzubauen. Da die Menge der Oxysäure zu diesem Zwecke nicht mehr ausreichte, so wurde die obige Methoxysäure in einem Reagenzglase längere Zeit auf 190° erhitzt, wobei Abspaltung von Kohlensäure erfolgte und das braune ölige Produkt zunächst aus neutraler, dann aus alkalischer (Natronlauge) und schließlich aus schwefelsaurer Lösung mit Wasserdampf destilliert. In keinem der drei Fälle konnte irgend ein flüchtiges Produkt erkannt werden. Es wurde schließlich die Flüssigkeit mit Soda wieder neutralisiert und nach Zusatz von Platinchlorid eingeengt, wobei ein schmutzig gelbes Platinsalz allmählich sich abschied. Dieses wurde nach dem Krystallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser in orangegelben Krystallwarzen erhalten, die bei etwa 218° sintern und bei 221° zu einem braunen Oele schmelzen. Die Analyse dieses Platinsalzes gab für ein Platinsalz eines Methoxychinolins stimmende Werte. Doch läßt sich vorläufig noch nicht entscheiden, was für ein Methoxychinolin vorliegt. Um ein 7-Methoxychinolin, dessen Bildung vermutet wurde, scheint es sich nicht zu handeln, denn ein solches hätte mit Wasserdampf flüchtig sein müssen, was der Versuch nicht bestätigte. Weitere Versuche müssen daher die Frage nach der Stellung der (OCH_3)-Gruppe im Chinolin entscheiden helfen.

Analyse des Platinsalzes vom Methoxychinolin. (?)

0,0800 g Substanz verloren bei 105° 0,0040 g Wasser = 5,00% H_2O.

Für die Formel $(C_9H_6N.OCH_3)_2H_2PtCl_6 + 2\,H_2O$ berechnet sich der Wassergehalt zu 4,71%.

0,0603 g wasserfreie Substanz gaben nach dem Veraschen 0,0159 g Platin = 26,37% Pt.

Ein Platinsalz der Formel $(C_9H_6N.OCH_3)_2H_2PtCl_6$ verlangt 26,78% Pt.

Ein anderer noch nicht abgeschlossener Versuch ergab, daß die Methoxysäure $C_{11}H_9NO_3$ von Kaliumdichromat in schwefelsaurer Lösung nur schwer oxydiert wird. Der Versuch wurde hauptsächlich aus dem Grunde ausgeführt, um zu versuchen, ob eine Oxydation in diesem Sinne den Pyridinkern öffnen würde. Man hätte dann die Entstehung einer Methoxybenzoesäure bezw. der Anissäure erwarten können. Der Versuch lehrte aber, daß Kaliumdichromat und Schwefelsäure nur dann auf die Methoxysäure einwirken, wenn die Schwefelsäure nicht zu verdünnt angewandt wird. Man erhält dann eine stickstoffhaltige Säure, die in Wasser schwer löslich ist, von salzsäurehaltigem Wasser aber gelöst wird und in feinen dünnen Nadeln krystallisiert, die bei 263—264° schmelzen. Es scheint hiernach, als wenn es sich hier um dieselbe stickstoffhaltige Säure handelt, die schon Tröger und Müller bei der Oxydation des Galipinsulfats mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung neben Spuren von Veratrumsäure und einer bei 244—246° schmelzenden stickstoffhaltigen Säure erhalten haben. Es wird, da von dieser Säure zur Analyse nicht genügend Material vorlag, dieser Versuch wieder aufgenommen werden, sobald neue Mengen von Galipin vorliegen und wird zu entscheiden sein, ob die von Tröger und Müller bei der vollständigen Oxydation des Galipins erhaltenen stickstoffhaltigen Säuren vom Schmelzpunkt 244—246° und Schmelzpunkt 262—264° Nebenprodukte oder weitere Abbauprodukte der stickstoffhaltigen Säure $C_{11}H_9NO_3$ vorstellen. Für die bei 263—264° und ebenso für die bei 244—246° schmelzende Säure ist nach obigem Versuche und nach den von Tröger und Müller ausgeführten Analysen sehr wahrscheinlich, daß es sich um weitere Abbau- und nicht um Nebenprodukte handeln wird.

Bemerkt sei noch, daß alle von den Oxydationen stammenden Mutterlaugen von der Darstellung der Säure $C_{11}H_9NO_3$ zusammen weiter verarbeitet wurden, daß hierbei aber außer geringen Mengen derselben Säure andere wohl charakterisierte Produkte nicht erhalten werden konnten. Ein gleiches gilt auch für die Verarbeitung der vom Reinigen der in Aether löslichen Veratrumsäure herrührenden Mutterlauge. Es wurden in dem ätherlöslichen Teil des Oxydationsproduktes andere Säuren als Veratrumsäure nicht erkannt.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß der größte Teil des zu den oben beschriebenen Versuchen benutzten Galipins meist einen etwas niedrigeren Schmelzpunkt, als für reines Galipin angegeben ist, zeigte, nämlich bei 113—114° schmolz. Daß aber Galipin und nicht etwa das von Beckurts und Nehring beschriebene Galipidin vorliegt, konnte durch Erhöhung des Schmelzpunktes auf 115,5° beim nochmaligen Reinigen sowie durch die Elementaranalyse bewiesen werden. Hierbei wurde ferner die auffallende Beobachtung gemacht, daß einmal ein Galipin vom Schmelzpunkt 115,5° erhalten wurde, welches mit Säuren ganz farblose Salzlösungen gab. Daß es sich tatsächlich um Galipin handelt, bestätigen die nachstehenden Analysen.

Analyse des Galipins, Schmelzpunkt 115,5°.

0,1048 g Substanz gaben 0,2851 g CO_2 = 74,19% C und 0,0646 g H_2O = 6,85% H.

0,1046 g Substanz gaben 0,2848 g CO_2 = 74,25% C und 0,0635 g H_2O = 6,74% H.

Berechnet auf die Formel $C_{20}H_{21}NO_3$:	Gefunden: 1.	2.
C = 74,30	74,19	74,25%
H = 6,50	6,85	6,74%

Es scheint nach allen bisherigen Beobachtungen, als wenn die für die Salze der einzelnen Angosturaalkaloide angenommenen Färbungen lediglich ihren Grund in einer mehr oder weniger starken Verunreinigung mit den Salzen der amorphen Basen haben. Diese Salze lassen sich bei wiederholter Reinigung und unter besonders günstigen Bedingungen ganz beseitigen, und geben dann die krystallinischen Alkaloide farblose Salze. Ferner sei hier noch darauf hingewiesen, daß Galipin die Ebene des polarisierten Lichtes nicht dreht.

Zusammenfassung.

I. Die Verarbeitung des Extraktes der Angosturarinde gab an Alkaloiden neben öligen Basen nur Kusparin, Galipin und in sehr geringer Menge das Galipoidin. Als ein vorzügliches Trennungsmittel für die beiden erstgenannten Alkaloide in Gemischen bewährte sich die Oxalsäure. Das Oxalat des Galipins ist in Wasser leicht löslich und scheidet sich nur bei gewissen Konzentrationsgraden in gallertartiger Form ab. Kusparinoxalat ist ein sehr gut krystallisierendes und in viel siedendem Wasser lösliches Salz. Es ist mittels des Oxalatverfahrens gelungen, alle möglichen Gemische der beiden Alkaloide, die durch fraktionierte Krystallisation nicht zu trennen waren, in die beiden Basen zu zerlegen.

II. Einwirkung von rauchender Salpetersäure auf in Eisessig gelöstes Galipin bei Wasserbadwärme oder längeres Erhitzen des Galipins mit konzentrierter oder selbst ganz verdünnter Salpetersäure führt zu einem einfach nitrierten Galipin, dem Nitrogalipin $C_{20}H_{20}NO_3(NO_2)$, das nebst seinen Salzen und Doppelsalzen eingehend untersucht wurde. Galipin verhält sich der verdünnten Salpetersäure gegenüber dem Papaverin analog, zeigt aber ein anderes Verhalten wie das Kusparin, das mit rauchender Salpetersäure in Eisessiglösung nitriert und gleichzeitig um den Komplex C_3H_4O vermindert wird, während längere Einwirkung von verdünnter Salpetersäure das Kusparin zu einer weißen, stickstoffhaltigen Säure abbaut. Die im Nitrogalipin enthaltene Nitrogruppe setzt der weiteren Oxydation einen außergewöhnlichen Widerstand entgegen. Dies gilt für Kaliumpermanganat sowie für Chromsäure, vor allem aber für die verdünnte Salpetersäure, die selbst nach 75 stündiger Einwirkung außer Spuren einer vermutlich nitrierten Säure nur Nitrogalipin lieferte. Die Reduktion des Nitrogalipins zum Amidogalipin bietet infolge der großen Empfindlichkeit des Amidoproduktes große Schwierigkeiten, läßt sich aber, allerdings mit sehr schlechter Ausbeute, mittels Zinnchlorür und Salzsäure in alkoholischer Lösung oder mittels Titanchlorid ermöglichen.

III. Oxydation des Galipinsulfats mit Kaliumpermanganat führt unter Einhaltung ganz besonderer Bedingungen zu Veratrumsäure $C_6H_3(OCH_3)_2COOH$ und zu einer krystallinischen Säure $C_{11}H_9NO_3 + 2\,H_2O$.

IV. Diese Säure ist einbasisch, enthält eine Methoxylgruppe und scheint eine Methoxychinolincarbonsäure $C_9H_5N(OCH_3)COOH$ zu sein, da die Zinkstaubdestillation des Galipins zu Chinolin, das in Form des Platinsalzes identifiziert wurde, führt.

V. Erhitzt man vorgenannte Säure auf 190°, so wird Kohlensäure abgespalten und man kommt zu einem Produkt, dessen Platinsalz für Methoxychinolinplatinsalz stimmenden Platingehalt ergab.

VI. Erhitzen mit Jodwasserstoff entmethyliert die obige Methoxychinolincarbonsäure und liefert eine gut krystallisierende Oxychinolincarbonsäure $C_9H_5N(OH)COOH$.

VII. Oxydation der Methoxychinolincarbonsäure mit Kaliumdichromat in Schwefelsäure gibt eine krystallinische stickstoffhaltige, bei 263—264° schmelzende Säure, die noch nicht untersucht ist, aber vermutlich mit der von Tröger und Müller bei längerer Oxydation des Galipins mit Kaliumpermanganat erhaltenen Säure von nahezu gleichem Schmelzpunkt identisch zu sein scheint.

VIII. Galipin $C_{20}H_{21}NO_3$ bildet, wenn es absolut rein ist, ebenfalls gleich dem Kusparin farblose Salze. Es scheint, daß die mehr oder weniger ausgeprägten Färbungen der Salze der Angosturaalkaloide auf Beimengungen von Salzen der amorphen Basen zurückzuführen sind. Diese Beimengungen dürften, wenn sie in Spuren zugegen sind, auf die Eigenschaften der Alkaloide keinen allzu großen Einfluß haben. Höchstwahrscheinlich dürfte dem Galipin nachstehende Konstitutionsformel (I) zukommen:

```
                 CH     C——CH2——CH2—C
          HC/   \C/   \CH      HC/   \CH
            |     |     |        |     |
(OCH3)C ( ? )\   /C\   /CH     HC\   /C(OCH3)
                 CH     N            C(OCH3)
                       I.

            CH      C(COOH)              ·    C(COOH)
       HC/    \C/    \CH              HC/    \CH
         |      |      |                |      |
(OCH3)C ( ? )\  /C\   /CH             HC\    /C(OCH3)
            CH      N                         C(OCH3)
              II.                          III.
```

Durch Oxydation erfährt das Galipin eine Spaltung an der —CH_2—CH_2— -Gruppe und liefert Veratrumsäure (III) und eine Methoxychinolinmonocarbonsäure (II), von der noch die Stellung der Methoxylgruppe festgelegt werden muß.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.

Ueber die Glycocollester einiger Phenole.

Von C. Mannich und W. Drauzburg.

(Eingegangen den 7. VIII. 1912.)

Phenolester der Aminoessigsäure sind unseres Wissens bisher nicht dargestellt worden. Ein von Prevost[1]) als Aminoessigsäurephenylester beschriebener, durch Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf Chloressigsäurephenylester gewonnener Körper ist nach den Untersuchungen von Morel[2]) wieder aus der Literatur zu streichen.

Die Glycocollester der Phenole haben nun insofern ein gewisses praktisches Interesse, als sie — wie vorauszusehen — wasserlösliche, annähernd neutrale Salze liefern. Diese Salze stellen somit wasserlösliche, nicht ätzende Phenolpräparate dar, die im Organismus möglicherweise unter Rückbildung der freien Phenole und des physiologisch ganz indifferenten Glycocolls verseift werden. An derartigen Phenolpräparaten fehlt es fast völlig. Bisher ist das Gujasanol, das salzsaure Salz des Diäthylaminoessigsäureguajakolesters, unter der großen Zahl der zur therapeutischen Anwendung empfohlenen Phenolderivate das einzige, welches wasserlöslich, nicht ätzend und seiner Konstitution nach im stande ist, im Organismus ein freies Phenol zu liefern. Ob allerdings das Gujasanol im Körper weitgehend Guajakol abspaltet, scheint zweifelhaft. Denn es ist bekannt, daß wiederholt Gaben von 36 g täglich ohne jede Störung genommen worden sind[3]). Das spricht nicht dafür, daß eine erhebliche Abspaltung von freiem Guajakol im Organismus eintritt.

Für die Beurteilung der therapeutischen Brauchbarkeit von Estern aus Phenolen und Aminosäuren ist in Betracht zu ziehen, daß die Einführung des Restes einer Aminosäure in das Phenolhydroxyl vielleicht lediglich eine Entgiftung des Phenols darstellt unter gleichzeitiger Herabminderung der pharmakologischen Wirk-

---

[1]) Journ. f. prakt. Chem. (2), **4**, 379.

[2]) Bull. de la Soc. chim. (3), **21**, 963; Beilstein, Erg.-Bd. II, S. 310.

[3]) Münch. Med. Wochenschr. 1903, No. 31.

samkeit. Starkwirkende Substanzen werden ja oft genug beim Durchgang durch den Organismus mit Aminosäuren gepaart und dadurch in physiologisch indifferente Körper verwandelt. Es ist daher immerhin zweifelhaft, ob die unten beschriebenen Glycocollester des Phenols und des Guajakols eine Bereicherung des Arzneischatzes darstellen würden.

Für die Synthese der Glycocollester von Phenolen haben wir auf eine Methode von Delépine[1]) zurückgegriffen, welche den Ersatz von Halogen durch die Aminogruppe ermöglicht und sich dazu des Hexamethylentetramins bedient.

Als Ausgangsmaterial wurden die Chloressigsäureester der Phenole verwendet, die durch Einwirkung von Chloracetylchlorid auf die ätherische Lösung der Phenole bei Gegenwart von Pyridin leicht zu gewinnen waren. Es zeigte sich indessen, daß das Chloratom dieser Verbindungen nicht genügend reaktionsfähig war. Auch die Bromacetylderivate reagierten noch zu träge. Hingegen ließen sich die Jodessigester der Phenole, die aus den entsprechenden Chlorverbindungen durch Umsetzen mit Jodnatrium in Acetonlösung leicht erhalten werden konnten, in gewünschter Weise in Reaktion bringen.

Derartige Ester verbinden sich mit Hexamethylentetramin zu salzartigen Additionsprodukten, wenn man eine Lösung der Komponenten in Chloroform im Dunkeln stehen läßt. Nach 24 Stunden ist das Additionsprodukt in annähernd reinem Zustande und in nahezu quantitativer Ausbeute krystallinisch ausgefallen. Der Reaktionsverlauf für den Jodessigsäurephenylester wird durch die folgende Gleichung ausgedrückt:

$$C_6H_5O.CO.CH_2J + N_4(CH_2)_6 = C_6H_5O.CO.CH_2(N_4[CH_2]_6)J.$$

Jodessigsäure-phenylester. Hexa-methylen-tetramin.

Das Additionsprodukt ist in Wasser mit saurer Reaktion leicht löslich. Es ist ziemlich zersetzlich und läßt sich daher nur unter besonderer Vorsicht umkrystallisieren. Das Halogen ist in der Lösung in ionisiertem Zustande vorhanden und kann daher nach den üblichen Methoden titrimetrisch bestimmt werden.

Durch alkoholische Salzsäure wird das Additionsprodukt zerlegt in Glycocollphenylester, Methylendiäthyläther und Ammoniumsalz. Die Spaltung wird durch die folgende Gleichung veranschaulicht:

---

[1]) Compt. rend. **120**, 501 (1895); **124**, 292 (1897).

$$C_6H_5O.CO.CH_2(N_4[CH_2]_6)J + 12\,C_2H_5.OH + 3\,HCl =$$
$$C_6H_5O.CO.CH_2.NH_2.HCl + 6\,CH_2(OC_2H_5)_2 + 2\,NH_4Cl + NH_4J.$$

Glycocollphenylester. Methylen-diäthyläther.

Wenn die Spaltung vielleicht auch ganz glatt verläuft, so macht die Trennung der Reaktionsprodukte doch Schwierigkeiten. Die Ausbeuten an salzsaurem Glycocollphenylester lassen daher recht zu wünschen übrig. Genau dasselbe gilt für das salzsaure Salz des auf dem gleichen Wege gewonnenen Glycocollguajakolesters. Wenn mithin die Darstellung dieser Substanzen auch gelungen ist, so hat die eingeschlagene Methode infolge der schlechten Ausbeuten doch kaum präparative, geschweige praktische Bedeutung für die Gewinnung dieser Körper.

Die salzsauren Salze der Glycocollester dieser Phenole bilden krystallinische, in Wasser mit saurer Reaktion sehr leicht lösliche Substanzen. Auf Zusatz von Alkalien zur Lösung fallen die freien Ester als Oele aus, die aber außerordentlich zersetzlich sind. Es tritt sofort starker Geruch nach Phenol bezw. Guajakol auf, und nach kurzer Zeit sind die Oele alkalilöslich geworden, d. h. es haben sich die freien Phenole gebildet. Die Isolierung der freien Glycocollester ist daher nicht möglich gewesen. Ob der schnelle Zerfall auf besonders leichte Verseifbarkeit zurückzuführen ist, oder ob es sich dabei um rasche Diketopiperazinbildung handelt im Sinne der folgenden Gleichung:

$$2\,C_6H_5O.CO.CH_2.NH_2 = 2\,C_6H_5.OH + NH{<}{\begin{matrix}CH_2-CO\\CO-CH_2\end{matrix}}{>}NH$$

Glycocollphenylester. Phenol. Diketopiperazin.

ist nicht entschieden worden.

Experimenteller Teil.

Chloressigsäure-phenylester: $CH_2Cl.CO.OC_6H_5$.

Die Verbindung entsteht in guter Ausbeute, wenn man molekulare Mengen Phenol und Chloracetylchlorid in trockenem Aether löst und allmählich 1 Mol. Pyridin zugibt. Nach 24 Stunden wird die ätherische Lösung zur Entfernung unverestert gebliebenen Phenols mit dünner Natronlauge geschüttelt, dann getrocknet und destilliert. Bei 14 mm Druck geht der Ester zwischen 123 und 126° über. Er bildet in reinem Zustande seidenglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 45°. Der Körper ist bereits verschiedentlich auf anderem Wege hergestellt worden.

Läßt man den Ester längere Zeit mit einer Lösung von Hexamethylentetramin in Chloroform stehen, so scheidet sich ein weißes krystallinisches Produkt ab. Es besteht in der Hauptsache aus salzsaurem Hexamethylentetramin.

Jodessigsäure-phenylester: $CH_2J.CO.OC_6H_5$.

Man löst 1 Mol. Chloressigsäurephenylester in wenig Aceton auf und fügt eine Lösung von 1,2 Mol. Jodnatrium in der sechsfachen Menge Aceton hinzu. Fast sofort beginnt die Abscheidung von Chlornatrium. Nach 12 Stunden dunstet man auf ein Drittel ein und gießt in Wasser, dem etwas Thiosulfat zugesetzt ist. Die neue Verbindung scheidet sich ölig ab, wird aber bald fest. Sie löst sich leicht in Aether oder Alkohol und krystallisiert aus Aether in Prismen vom Schmelzpunkt 68°.

0,1203 g Substanz lieferten 0,1068 g AgJ.

Berechnet für $C_8H_7O_2J$:	Gefunden:
J 48,1	48,0%

Jodessigsäure-phenylester und Hexamethylentetramin.

$C_6H_5O.CO.CH_2(N_4[CH_2]_6).J$.

Man löst 1 Mol. Hexamethylentetramin in der 15 fachen Menge Chloroform, gibt 1 Mol. Jodessigsäurephenylester hinzu und läßt einen Tag lang im Dunkeln stehen. Das krystallinisch ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit Chloroform ausgewaschen. Es ist dann weiß und analysenrein. Schmelzpunkt bei raschem Erhitzen gegen 164° unter Zersetzung. Der Körper löst sich leicht in Wasser.

0,2383 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 5,90 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$.

Berechnet für $C_{14}H_{19}O_2.N_4J$:	Gefunden:
J 31,6	31,4%

Salzsaurer Aminoessigsäure-phenylester:

$C_6H_5O.CO.CH_2.NH_2.HCl$.

Man übergießt 4 g (1 Mol.) des Additionsproduktes aus Jodessigsäurephenylester und Hexamethylentetramin mit 11 g absolutem Alkohol (24 Mol.) und 3 g konzentrierter Salzsäure von 38% (etwas mehr als 3 Mol.). Bei vorsichtigem Erwärmen auf dem Wasserbade tritt zunächst klare Lösung ein, bald aber findet reichliche Ausscheidung von Ammoniumsalz statt. Letzteres wird ab-

gesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck fast zur Trockne verdampft. Den verbleibenden Rückstand dampft man noch zweimal mit je 5 ccm Alkohol im Vakuum zur Trockne. Der verbleibende Salzrückstand wird wiederholt mit kleinen Mengen Aceton ausgekocht. Aus dem Filtrat scheidet sich bei 24 stündigem Stehen im Eisschrank das salzsaure Salz des Aminosäureesters in feinen Blättchen ab. Es schmilzt bei 206—208°. Das Salz löst sich in Wasser mit schwach saurer Reaktion. Auf Zusatz von Natronlauge zur konzentrierten wässerigen Lösung scheidet sich der freie Ester ölig ab, der aber rasch der Verseifung anheimfällt.

0,1725 g Substanz lieferten 11,6 ccm N (24°, 759 mm).

0,1405 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 7,55 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$.

Berechnet für $C_8H_{10}O_2.NCl$:		Gefunden:
N	7,4	7,7%
Cl	18,9	19,1%

Chloressigsäure-guajakolester: $C_6H_4<^{OCH_3}_{O.CO.CH_2Cl}$ (1,2).

Die Verbindung, die bereits bekannt ist, wurde auf dieselbe Weise dargestellt, wie der Chloressigester des Phenols. Schmelzpunkt 58—59°. — Mit Hexamethylentetramin in Chloroformlösung entsteht kein Additionsprodukt.

Bromessigsäure-guajakolester: $C_6H_4<^{OCH_3}_{O.CO.CH_2Br}$ (1,2).

Der Ester wurde aus Guajakol und Bromacetylbromid in ätherischer Lösung mit Hilfe von Pyridin gewonnen. Er siedet in einem Vakuum von 25 mm bei 181° und schmilzt bei 45°. Der bisher nicht beschriebene Körper ist in Alkohol und Aether leicht löslich, weniger in Petroläther. Er krystallisiert in weißen Nadeln.

0,1782 g Substanz lieferten 0,1355 g AgBr.

Berechnet für $C_9H_9O_3Br$		Gefunden:
Br	32,6	32,4%

Der Ester liefert in Chloroformlösung zwar ein Additionsprodukt mit Hexamethylentetramin, es ist aber stark durch bromwasserstoffsaures Hexamethylentetramin verunreinigt.

Jodessigsäure-guajakolester: $C_6H_4<^{OCH_3}_{O.CO.CH_2J}$ (1,2).

Der Körper läßt sich gut darstellen durch Umsetzung der Chlorverbindung mit einer 15%igen Lösung von Jodnatrium in

Aceton bei gewöhnlicher Temperatur. Die Verbindung ist auch im Vakuum nicht ohne beträchtliche Zersetzung destillierbar und krystallisiert nur schwer. Schmelzpunkt 36°. Der Ester löst sich leicht in Alkohol oder Aether, schwerer in Benzin. Aus Aether krystallisiert er in Nadeln.

0,4570 g Substanz lieferten 0,3654 g AgJ.

Berechnet für $C_9H_9O_3J$:	Gefunden:
J 43,5	43,2%

Jodessigsäure-guajakolester und Hexamethylentetramin:

$$C_6H_4<^{OCH_3}_{O.CO.CH_2(N_4[CH_2]_6)J.}$$

Das Additionsprodukt aus Jodessigsäure-guajakolester und Hexamethylentetramin fällt im Laufe eines Tages als weißes Krystallmehl aus, wenn man die Komponenten in molekularem Verhältnis in Chloroform löst und die Lösung im Dunkeln stehen läßt. Das mit Chloroform und Aether gewaschene Produkt löst sich in Wasser leicht mit saurer Reaktion auf; es ist nahezu rein. Bei raschem Arbeiten und bei Verwendung von nur wenig Material läßt sich der Körper aus der dreifachen Menge 50%igen Methylalkohols umkrystallisieren, allerdings unter beträchtlichen Verlusten. Das umkrystallisierte Material bildet weiße Blättchen, die in sich Wasser mit neutraler Reaktion leicht auflösen. Es schmilzt bei 157—158°, nachdem bereits bei 150° Bräunung eingetreten ist.

0,1584 g Substanz lieferten 18,2 ccm N (22°, 760 mm).

0,1526 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 3,5 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$.

Berechnet für $C_{15}H_{21}O_3N_4J$:	Gefunden:
N 13,0	13,1%
J 29,4	29,1%

Salzsaurer Aminoessigsäure-guajakolester:

$$C_6H_4<^{OCH_3}_{O.CO.CH_2.NH_2.HCl} \quad (1,2).$$

Das salzsaure Salz des Esters kann aus dem Additionsprodukt von Jodessigsäureguajakolester und Hexamethylentetramin in derselben Weise gewonnen werden, wie das Salz des Aminoessigsäurephenylesters. Der Körper bildet weiße, fast geruchlose Krystalle vom Schmelzpunkt 196°, die sich in Wasser leicht mit schwach saurer Reaktion auflösen und schwach nach Guajakol schmecken.

Aus der konzentrierten wässerigen Lösung scheidet Natronlauge den freien Aminosäureester als Oel aus.

0,2535 g Substanz lieferten 13,6 ccm N (18°, 763 mm).

0,1643 g Substanz verbrauchten bei der Titration (nach Volhard) 7,45 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$.

Berechnet für $C_9H_{12}O_3NCl$:		Gefunden:
N	6,4	6,3%
Cl	16,3	16,1%

Chloressigsäureester des Eugenols: $C_6H_3\begin{cases} CH_2.CH=CH_2 \\ OCH_3 \\ O.CO.CH_2Cl \end{cases}$ (1,3,4).

Der Ester konnte aus Eugenol und Chloracetylchlorid mit Hilfe von Pyridin in ätherischer Lösung in derselben Weise dargestellt werden, wie der Chloressigsäureester des Phenols. Das erhaltene Produkt ging bei der Destillation im Vakuum bei 13 mm Druck zwischen 187 und 193° als eine ölige Flüssigkeit über. Erst nach mehreren Wochen wurde der Körper fest. Die auf Ton abgepreßten Krystalle schmolzen bei 23°.

0,5844 g Substanz lieferten 0,3463 g AgCl.

Berechnet für $C_{12}H_{13}O_3Cl$:		Gefunden:
Cl	14,7	14,6%

Chloressigsäureester des o-Nitrophenols: $C_6H_4<\begin{matrix} O.CO.CH_2Cl \\ NO_2 \end{matrix}$ (1,2).

Der Ester konnte aus o-Nitrophenol und Chloracetylchlorid in ätherischer Lösung mit Hilfe von Pyridin bereitet werden. Er bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 63°. Mit Hexamethylentetramin entsteht kein Additionsprodukt.

0,2519 g Substanz lieferten 0,1697 g AgCl.

Berechnet für $C_8H_6O_4NCl$:		Gefunden:
Cl	16,6	16,7%

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.

Ueber einige Derivate des Benzylamins.

Von C. Mannich und R. Kuphal.

(Eingegangen den 7. VIII. 1912.)

Vor längerer Zeit hat E. Fischer[1]) gezeigt, daß das Benzylamin sich als Ausgangsmaterial für eine Isochinolinsynthese verwenden läßt. Wenn man nämlich das Hydrochlorat des Benzylaminoaldehyds, welches aus Benzylamin und Chloracetal erhältlich ist, mit rauchender Schwefelsäure kondensiert, so entsteht, wenn auch in geringer Ausbeute, Isochinolin:

```
      H                                         H      H
      C     CH2                                 C      C
 HC/    \\  /  \NH                        HC/    \\  /  \\N
  ||      C      |                          ||      C      |
  |       |      |          ——→             |       C      |
 HC\    //CH   /CH2                       HC\    //  \   //CH
      C    OC                                   C      C
      H    H                                    H      H
Benzylaminoaldehyd.                             Isochinolin.
```

In ähnlicher Weise haben später L. Rügheimer und P. Schön[2]) ein substituiertes Benzylamin, das 3,4-Dimethoxybenzylamin, in ein Isochinolinderivat übergeführt, indem sie auf das 3,4-Dimethoxy-benzylaminoacetal konzentrierte Schwefelsäure bei Gegenwart von Arsensäure einwirken ließen.

Diese Tatsachen ließen es nicht aussichtslos erscheinen, auch bei anderen Abkömmlingen des Benzylamins mit dem Skelett: C_6H_5—CH_2—NH—C—C— den Ringschluß zum Isochinolinkern zu versuchen im Sinne folgenden Schemas:

```
           CH2                                 CH2
   /  \  /   \NH                       /  \  /   \NH
  |     |      |                      |     |      |
  |     |      C<          ——→        |     |      C<
   \  /      /                         \  /   \  /
           C                                   C
          /|\                                  /\
```

[1]) Ber. **26**, 764 (1893); **27**, 168 (1894).

[2]) Ber. **42**, 2374 (1909).

In der Absicht, für diesen Zweck geeignete Verbindungen aufzufinden, haben wir daher einige Derivate des Benzylamins, des Benzyl-methylamins und des 3,4-Methylendioxybenzylamins hergestellt, die alle ein System von der oben erwähnten Struktur enthalten. Leider ist es in keinem Falle gelungen, den gewünschten Ringschluß zu bewirken.

Benzylamin oder ähnliche Basen wurden zunächst mit halogensubstituierten Derivaten des Aethylalkohols, des Acetaldehyds und der Essigsäure in Reaktion gebracht.

Aethylenchlorhydrin lieferte beim Erhitzen mit Basen vom Typus des Benzylamins in befriedigender Ausbeute Alkoholbasen im Sinne folgender Gleichung:

$$C_6H_5-CH_2-NH_2 + ClCH_2-CH_2OH = C_6H_5-CH_2-\underset{\displaystyle |\atop \displaystyle CH_2-CH_2OH.}{NH.HCl}$$

In Wirklichkeit dürfte die Reaktion freilich in zwei Phasen verlaufen; es bildet sich zunächst Aethylenoxyd, das, wie S. Gabriel gezeigt hat, mit Benzylamin zu Oxäthyl-benzylamin zusammentritt.

Obgleich die Aussicht nicht groß war, bei derartigen Alkoholbasen einen Isochinolinringschluß zu bewirken, da Goldschmiedt und Jahoda[1]) dahin gerichtete Versuche bereits erfolglos angestellt hatten, so bestand doch die Hoffnung, durch Wahl eines anderen Kondensationsmittels zum Ziele zu kommen. Wir haben Phosphorpentoxyd versucht, aber ohne den gewünschten Erfolg; denn die Wasserabspaltung verläuft in anderer Richtung.

Die nächsten Versuche beschäftigten sich damit, das aus Chloracetal und 3,4-Methylendioxy-benzylamin entstandene 3,4-Methylendioxy-benzyl-aminoacetal zu einem Isochinolinderivat zu kondensieren, das dem Hydrastinin, einem Spaltprodukt des Alkaloids Hydrastin, hätte nahestehen müssen. Ein Erfolg konnte indessen nicht erzielt werden. Voraussichtlich wäre der Ringschluß wohl durch konzentrierte Schwefelsäure und Arsensäure als Oxydationsmittel zu erreichen gewesen. Mit Rücksicht auf die erwähnten Arbeiten von Rügheimer wurde aber davon abgesehen, den Versuch auszuführen.

Weiter wurde das Verhalten von Benzylamin und ähnlichen Basen zu Monochloressigester und Dichloressigester studiert. Es zeigte sich, daß diese Ester sich dabei ganz verschieden verhalten.

---

[1]) Monatshefte 12, 81 (1891).

Monochloressigester führte mit guter Ausbeute zu Benzyl-amino-essigester, welcher übrigens schon bekannt ist.

$$2\,C_6H_5-CH_2-NH_2 + ClCH_2-COOC_2H_5 =$$
$$C_6H_5-CH_2-NH-CH_2-COOC_2H_5 + C_6H_5-CH_2-NH_2.HCl.$$

Ueber Versuche, von diesem Körper aus zu einem Isochinolinderivate zu gelangen, ist an anderer Stelle von uns berichtet worden[1]).

Dagegen wirken Basen vom Typus des Benzylamins auf Dichloressigester derart ein, daß völlig glatt in der Carbäthoxygruppe Amidbildung eintritt:

$$C_6H_5-CH_2-NH_2 + CHCl_2-COOC_2H_5 =$$
$$C_6H_5-CH_2-NH-CO-CHCl_2 + C_2H_5OH.$$

Alle Bemühungen, das so gewonnene Dichloracetbenzylamid zu einem Isochinolinderivat zu kondensieren, mißlangen.

Schließlich wurden noch Basen vom Typus des Benzylamins mit Oxaminsäureäthylester in Reaktion gebracht. Es trat leicht Abspaltung von Alkohol ein, im Sinne folgender Gleichung:

$$CH_2<^{O}_{O}>C_6H_3-CH_2-NH_2 + C_2H_5O-CO-CO-NH_2 =$$
$$CH_2<^{O}_{O}>C_6H_3-CH_2-NH-CO-CO-NH_2 + C_2H_5OH.$$

Eine Anzahl Versuche, durch Ammoniak- oder Wasserentziehung einen Ringschluß zu bewirken, blieb erfolglos.

Bei allen diesen Körpern mit dem Skelett: $C_6H_5-CH_2-NH-C-C-$ ist eine Neigung zur Schließung des Isochinolinringes nicht zutage getreten. Vielleicht sind die ständigen Mißerfolge auf einen prinzipiellen Fehler zurückzuführen. Wenn man nämlich die Fälle, in denen bisher Verbindungen mit einem derartigen Skelett in Isochinolinderivate übergeführt sind, zusammenstellt, so findet man, daß die als Ausgangsmaterial verwendeten Körper entweder bereits eine doppelte Bindung enthielten, wie z. B. das von Pomeranz[2]) mit Hilfe von konzentrierter Schwefelsäure zu Isochinolin kondensierte Benzyliden-aminoacetal,

$$C_6H_5-CH = N-CH_2-CH(OC_2H_5)_2,$$

oder aber, daß durch Anwendung eines oxydierenden Kondensationsmittels unter Wegoxydation von zwei Wasserstoffatomen eine doppelte Bindung an der gleichen Stelle entstand; letzteres ist z. B. der Fall bei der Isochinolinsynthese aus Benzyl-amino-aldehyd

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 45, S. 314—322 (1912).

[2]) Monatshefte 15, 299 (1894).

von E. Fischer[1]), der ausdrücklich angibt, daß die rauchende Schwefelsäure zum Teil zu Schwefeldioxyd reduziert wird, und bei der Bildung von Isochinolinderivaten nach Rügheimer[2]), der Arsensäure zusetzen läßt. Es ist daher nicht unmöglich, daß die Gegenwart einer doppelten Bindung in der Seitenkette von wesentlicher Bedeutung für das Zustandekommen eines derartigen Ringschlusses ist. Vielleicht ist daher der Mangel einer Aethylenbindung in der Seitenkette die gemeinsame Ursache dafür, daß bei den im folgenden beschriebenen Körpern ein Isochinolinringschluß nicht zu ermöglichen war.

Experimenteller Teil.

Oxäthyl-benzyl-methylamin: $C_6H_5—CH_2—N<{CH_3 \atop CH_2—CH_2OH}$.

11 g Benzyl-methylamin wurden mit 8 g Aethylenchlorhydrin zwei Stunden lang im Einschlußrohr auf 110° erhitzt. Es entstand ein gelber, alkalisch reagierender Sirup, der sich in verdünnter Salzsäure völlig löste. Aether nahm aus der sauren Lösung nichts auf.

Die durch Zusatz von Kalilauge abgeschiedene Base ging bei der Destillation im Vakuum von 14 mm bei 133—135° als farbloses Oel über. Das salzsaure Salz krystallisierte schlecht, weshalb das Platindoppelsalz vom Schmelzpunkt 173° analysiert wurde, das sich aus Alkohol gut umkrystallisieren ließ.

0,1550 g Substanz: 0,0406 g Pt.

Berechnet für $C_{20}H_{32}O_2N_2PtCl_6$:	Gefunden:
Pt 26,33	26,20

Von verschiedenen Versuchen, mit Hilfe von Phosphorpentoxyd Wasserentziehung zu bewirken, führte nur der nachstehend beschriebene zu einem Erfolge.

Benzyl-vinyl-methylamin: $C_6H_5—CH_2—N<{CH_3 \atop CH=CH_2}$.

4 g Oxäthyl-benzyl-methylamin und 8 g Phosphorpentoxyd wurden im Einschlußrohr 1½ Stunde auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt schied beim Aufnehmen mit Wasser eine schmierige Substanz ab, die durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt werden konnte. Die wässerige Flüssigkeit gab nach dem Uebersättigen mit Kalilauge an Aether ein Oel ab, das im Vakuum zwischen 110 und 165° destillierte. Das Destillat wurde mit Salzsäure neutralisiert

---

[1]) l. c.

[2]) l. c.

und eingedampft. Es gelang, aus dem Rückstand durch Umkrystallisieren aus einem Gemisch von wenig Alkohol und viel Essigester ein einheitliches Salz in schönen, weißen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 218—220° herauszuarbeiten. Das Platinsalz bildete orangegelbe Blättchen vom Schmelzpunkt 215—216° unter Zersetzung.

0,1138 g Substanz: 0,0316 g Pt.

Berechnet für $C_{20}H_{28}N_2PtCl_6$:	Gefunden:
Pt 27,68	27,77

Beim Veraschen schlug sich an der Tiegelwandung ein schön indigoblau gefärbtes Sublimat in reichlicher Menge nieder. — Da das Salz bereits in der Kälte Kaliumpermanganatlösung entfärbt, so scheint die Annahme, daß eine Vinylverbindung vorliegt, gerechtfertigt.

Oxäthyl-3,4-methylendioxy-benzylamin:

$$H_2C{<}^{O}_{O}{>}C_6H_3{-}CH_2{-}NH{-}CH_2{-}CH_2.OH.$$

Ein Gemisch von 15 g 3,4-Methylendioxy-benzylamin[1]) und 8 g Aethylenchlorhydrin wurde 10 Stunden lang auf 140° erhitzt. Das nach dem Erkalten eine harte Masse bildende Reaktionsprodukt war in Wasser fast völlig löslich. Durch Zusatz von Kalilauge schied sich ein Basengemisch aus, das mit Essigester ausgeschüttelt würde. Bei der fraktionierten Destillation erhielt man als Vorlauf etwas 3,4-Methylendioxy-benzylamin zurück. Die höher siedende Alkoholbase ging bei wiederholter Destillation in einem Vakuum von 14 mm bei 198—205° über.

Die Alkoholbase lieferte ein aus verdünntem Alkohol gut krystallisierendes, salzsaures Salz in Form weißer Blättchen vom Schmelzpunkt 150—151°.

0,1516 g Substanz: 0,2890 g CO_2 und 0,0866 g H_2O.
0,1888 g Substanz: 10,1 ccm N (21°, 755 mm).

Berechnet für $C_{10}H_{13}O_3N.HCl$:	Gefunden:
C 51,81	51,99
H 6,09	6,39
N 6,05	6,17

3,4-Methylendioxy-benzyl-aminoacetal:

$$CH_2{<}^{O}_{O}{>}C_6H_3{-}CH_2{-}NH{-}CH_2{-}CH{<}^{OC_2H_5}_{OC_2H_5}.$$

Der Körper entstand bei 10stündigem Erhitzen von 18 g 3,4-Methylendioxy-benzylamin mit 9 g Chloracetal auf 140°. Das

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. 45, S. 318 (1912).

Reaktionsprodukt bildete eine weiche Krystallmasse, die beim Verrühren mit Kalilauge ein Oel abschied, aus dem sich durch fraktionierte Destillation 3,4-Methylendioxy-benzylamin und, in ziemlich schlechter Ausbeute, das gesuchte Acetal abscheiden ließen.

Das Acetal siedet bei 12 mm Druck zwischen 197 und 202°; es bildet eine farblose Flüssigkeit und liefert ein salzsaures Salz, das nach wiederholtem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol bei 160° unter Zersetzung schmilzt. Das Salz ist in Wasser leicht, in Alkohol schwer, in Aceton fast gar nicht löslich.

0,1556 g Substanz: 0,3150 g CO_2 und 0,1036 g H_2O.
0,1652 g Substanz: 7,0 ccm N (20°, 755 mm).
0,1582 g Substanz: 0,0754 g AgCl.

Berechnet für $C_{14}H_{21}O_4N.HCl$:		Gefunden:
C	55,34	55,34
H	7,30	7,45
N	4,62	4,90
Cl	11,68	11,78

Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes kann auch in der Weise erfolgen, daß man das Basengemisch in Aether löst und durch Einleiten von Kohlendioxyd das 3,4-Methylendioxy-benzylamin als Karbonat ausfällt. Das im ätherischen Filtrat enthaltene Aminoacetal kann durch vorsichtiges Einleiten von Chlorwasserstoff unter Kühlung als Chlorhydrat abgeschieden werden, bedarf aber noch einer weiteren Reinigung. Auch bei dieser Art der Aufarbeitung bleibt die Ausbeute wenig befriedigend.

Mehrere Versuche, mit Hilfe von Schwefelsäure verschiedener Konzentration ein faßbares Kondensationsprodukt zu erhalten, führten zu keinem Erfolge. 75%ige Schwefelsäure, mit der Fritsch[1]) das um zwei Wasserstoffatome ärmere 3,4-Methylendioxy-benzyliden-aminoacetal zu einem Isochinolinderivat kondensiert hat, lieferte bei mehrwöchentlichem Stehen ein grüngefärbtes, kautschukartiges Produkt, das in allen gebräuchlichen organischen Solventien, sowie in Säuren und Alkalien unlöslich war.

Dichloracet-benzylamid: $C_6H_5—CH_2—NH—CO—CHCl_2$.

2,1 g (1 Mol.) Benzylamin wurden mit 3,2 g (1 Mol.) Dichloressigester gemischt. Nach kurzer Zeit trat unter Erwärmung heftige Reaktion ein, und das Gemisch erstarrte zu einem Krystallbrei. Die Krystalle zeigten aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert den

---

[1]) Liebig's Annalen 286, 1 (1895).

Schmelzpunkt 95—96°. Die Ausbeute war fast quantitativ. Der Körper war in Wasser unlöslich, in organischen Solventien löste er sich, und zwar in den meisten spielend leicht.

0,1590 g Substanz: 0,2882 g CO_2 und 0,0630 g H_2O.
0,1716 g Substanz: 9,4 ccm N (15°, 755 mm).
0,1574 g Substanz: 0,2060 g AgCl.

Berechnet für $C_9H_9ONCl_2$:		Gefunden:
C	49,54	49,43
H	4,16	4,42
N	6,43	6,45
Cl	32,53	32,36

Kondensationsversuche wurden mit Aluminiumchlorid, wasserfreiem Eisenchlorid und Natriumäthylat angestellt.

Aluminiumchlorid, in siedendem Ligroin oder siedendem Nitrobenzol angewandt, blieb fast ohne Einwirkung.

Wasserfreies Eisenchlorid reagierte mit einer siedenden Lösung des Amids in Ligroin unter Abspaltung von Salzsäure. Dabei wurde das Amid von dem Eisenchlorid aufgenommen. Aus der Eisenverbindung konnte aber auf keine Weise ein faßbares Produkt erhalten werden.

Natriumäthylat bildete das Benzylamin zurück.

Es sei noch erwähnt, daß beim Erhitzen des Dichloracetbenzylamids mit Aetzkalk ein äußerst unangenehmer, an Isonitril erinnernder Geruch auftrat.

Dichloracet-3,4-methylendioxy-benzylamid:

$$H_2C{<}^{O}_{O}{>}C_6H_3—CH_2—NH—CO—CHCl_2.$$

6 g (1 Mol.) 3,4-Methylendioxy-benzylamin und 8 g (1 Mol.) Dichloressigester wurden zusammengegeben. Nach kurzer Zeit erwärmte sich das Gemisch stark und es begann Krystallabscheidung. Da die Reaktion sehr heftig wurde, mußte gekühlt werden. Nach zweitägigem Stehen war die Masse ganz fest. Aus Aceton krystallisierte der Körper in langen, weißen Nadeln. Aus viel Alkohol und wenig Wasser umkrystallisiert, hatte er den Schmelzpunkt 136—137°. Die Ausbeute betrug 10 g, Theorie 10,4 g. Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

0,2236 g Substanz: 10,4 ccm N (13°, 749 mm).
0,1448 g Substanz: 0,1590 g AgCl.

Berechnet für $C_{10}H_9O_3NCl_2$:		Gefunden:
N	5,35	5,47
Cl	27,06	27,15

Dichloracet-benzyl-methylamid: $\frac{CH_3}{C_6H_5-CH_2}>N-CO-CHCl_2$.

Diese Verbindung wurde aus Benzyl-methylamin und Dichloressigester in derselben Weise dargestellt wie die vorstehenden Körper. Aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, bildete der Körper feine, weiße, zu Sternen vereinigte Nadeln vom Schmelzpunkt 63°. Er löste sich in den üblichen organischen Solventien leicht auf.

0,1936 g Substanz: 10,2 ccm N (15°, 754 mm).
0,1576 g Substanz: 0,1962 g AgCl.

Berechnet für $C_{10}H_{11}ONCl_2$:		Gefunden:
N	6,04	6,19
Cl	30,56	30,78

3,4-Methylendioxy-benzylamin und Oxamaethan:

$$H_2C<\frac{O}{O}>C_6H_3-CH_2-NH-CO-CO.NH_2.$$

3 g (1 Mol.) Amin und 2,4 g (1 Mol.) Oxamäthan wurden in alkoholischer Lösung vereinigt und die Mischung in Eis gestellt. Nach kurzer Zeit trat Trübung und dann reichliche Krystallabscheidung ein. Das Reaktionsgemisch blieb nun 24 Stunden sich selbst überlassen. Die von den Krystallen getrennte und eingedunstete Mutterlauge hinterließ einen so geringen Rückstand, daß er vernachlässigt werden konnte.

Das Reaktionsprodukt war in Wasser und allen üblichen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Aus kochendem Eisessig konnte man den Körper umkrystallisieren, wobei er sich schon in der Wärme reichlich in Form kleiner Blättchen vom Schmelzpunkt 205—206° abschied.

Beim Kochen mit Natronlauge entwickelte die Substanz Ammoniak.

0,1496 g Substanz: 0,2972 g CO_2 und 0,0661 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{10}O_4N_2$:		Gefunden:
C	54,03	54,18
H	4,54	4,94

Benzyl-methylamin und Oxamaethan:

$$\frac{CH_3}{C_6H_5-CH_2}>N-CO-CONH_2.$$

5 g Benzyl-methylamin und 5 g Oxamäthan wurden im Einschlußrohr sechs Stunden lang auf 180° erhitzt, da in der Kälte oder beim Kochen in alkoholischer Lösung befriedigende Um-

setzung nicht eintrat. Es resultierte eine mit weißen Krystallen durchsetzte Flüssigkeit. Die ganze Masse wurde mit Aether ausgezogen, wobei 0,8 g Krystalle ungelöst blieben, welche sich als Oxamid erwiesen. Die ätherische Lösung hinterließ beim Abdunsten einen öligen Rückstand, der in der Kälte erstarrte und sich aus Benzol umkrystallisieren ließ; Schmelzpunkt 86—87°. Der Körper ist in den meisten Solventien leicht löslich; in Aether löst er sich schwer auf, in Ligroin gar nicht.

0,1498 g Substanz: 0,3420 g CO_2 und 0,0882 g H_2O.
0,1738 g Substanz: 21,7 ccm N (15°, 754,5 mm).

Berechnet für $C_{10}H_{12}O_2N_2$:		Gefunden:
C	62,47	62,25
H	6,29	6,59
N	14,59	14,69

Kondensationsversuche mit Schwefelsäure führten bereits bei einer Konzentration der Säure von 50% Verkohlung herbei.

Konzentrierte Chlorzinklösung lieferte eine braune, harzige Masse, aus der Brauchbares nicht isoliert werden konnte.

In Toluol suspendiertes Phosphorpentoxyd war in der Kälte ohne Einwirkung, bei längerem Erwärmen bildete sich eine schwarze, pulverige Masse, aus welcher weder Säuren noch Alkalien, noch organische Lösungsmittel etwas aufnahmen.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Laboratorium der Universität Göttingen.

Ueber Arbutin und seine Synthese.

Von C. Mannich.

(Eingegangen den 7. VIII. 1912).

Seit Kawalier im Jahre 1852 das Arbutin in den Bärentraubenblättern (von Arctostaphylos uva ursi) entdeckte, haben sich zahlreiche Chemiker mit diesem Glykoside beschäftigt. Wenige Jahre nach der Auffindung stellte A. Strecker[1]) die Formel $C_{12}H_{16}O_7$ auf und zeigte, daß das Arbutin bei der hydrolytischen Spaltung neben Traubenzucker Hydrochinon liefert. Später wurden indessen Zweifel laut, daß die angegebene Formel die richtige sei.

[1]) Liebig's Annalen 107, 228 (1858).

Denn bei der Hydrolyse des Roharbutins fanden H l a s i w e t z und H a b e r m a n n[1]) neben Hydrochinon in reichlicher Menge Hydrochinonmonomethyläther auf. Diese Beobachtung veranlaßte die beiden genannten Autoren, dem Arbutin eine kompliziertere Konstitution zuzuschreiben. Sie stellten die Formel $C_{25}H_{34}O_{14}$ auf und nahmen an, daß bei der Spaltung 2 Moleküle Traubenzucker und je 1 Molekül Hydrochinon und Hydrochinonmethyläther entstanden. Wenn diese Formel sich auch keinen Eingang verschafft hat, so haben doch noch vor kurzem B o u r q u e l o t und H é r i s s e y[2]) es für nötig befunden, die Formel von H l a s i w e t z und H a b e r m a n n durch eine Bestimmung des Molekulargewichts des Arbutins zu widerlegen.

Auf einfachere Art erklärte S c h i f f[3]) das Auftreten von Hydrochinonmethyläther neben Hydrochinon bei der Spaltung des Arbutins. Er nahm an, daß neben dem eigentlichen Arbutin ein Methylarbutin in dem Rohprodukt enthalten sei, welches als Spaltungsprodukt den Hydrochinonmethyläther liefere. S c h i f f gibt auch bereits an, daß es zwei Sorten Arbutin geben müsse, von denen das eine fast nur Hydrochinon liefere, während aus dem anderen daneben reichlich Hydrochinonmethyläther entstehe.

Da das aus den Bärentraubenblättern isolierte Arbutin regelmäßig mehr oder weniger Methylarbutin enthält, so haben sich die Eigenschaften des reinen Arbutins bis heute nicht korrekt angeben lassen. In der sehr umfangreichen Literatur über Arbutin werden die verschiedensten Konstanten angeführt, insbesondere für den Schmelzpunkt sind wohl ein Dutzend voneinander abweichende Angaben zu finden, die zwischen 142° und 194—195° schwanken. In neuester Zeit hat H é r i s s e y[4]) angeblich reines Arbutin mit Hilfe des Kaliumsalzes aus dem Rohprodukt abgeschieden. Indessen war auch dieses Arbutin, wie gezeigt werden wird, nicht rein, es enthielt vielmehr noch Methylarbutin. Eine Prüfung auf Methoxyl, die in schärfster Weise einen Gehalt an Methylarbutin anzeigt, hat H é r i s s e y anscheinend auszuführen unterlassen.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß ein reines natürliches Arbutin bisher nicht erhalten worden ist. Ebensowenig war es bisher gelungen, eine Synthese des Arbutins, um die sich A. M i c h a e l[5]) bemüht hat, durchzuführen.

---

[1]) L i e b i g's Annalen **177**, 334 (1875).
[2]) Compt. rend. **146**, 764 (1908).
[3]) L i e b i g's Annalen **206**, 159.
[4]) Compt. rend. **151**, 444 (1910).
[5]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 2099 (1881).

Der andere Bestandteil des Roharbutins, das Methylarbutin, konnte aus dem natürlichen Gemisch der beiden Glykoside trotz der Bemühungen von Schiff bisher ebenfalls nicht abgeschieden werden. Hingegen ist die synthetische Gewinnung des Methylarbutins auf zwei Wegen möglich gewesen. Eine Partialsynthese ist von Schiff[1]) ausgeführt worden, dadurch, daß das Roharbutin mit Jodmethyl und Alkali völlig in den Methyläther übergeführt wurde. Eine weitere Synthese rührt von Michael[2]) her, der das Methylarbutin aus Hydrochinonmethyläther und Aceto-chlorglukose aufbaute.

Trotz der vielen Untersuchungen und der großen, allerdings recht verworrenen Literatur über das Arbutin der Bärentraubenblätter ist die Kenntnis dieses Glykosids mithin bisher keineswegs lückenlos. Ich habe daher eine neue Bearbeitung ausgeführt und berichte im folgenden über die gewonnenen Resultate.

Käufliches Arbutin.

Das Arbutin ist infolge der beschränkten Anwendung, die es als Arzneimittel findet, Handelsartikel. Um ein Bild davon zu erhalten, in welchem Verhältnis Arbutin und Methylarbutin im Handelsprodukt vorkommen, ferner um zu erfahren, ob das Präparat des Handels einigermaßen gleichmäßig ist, habe ich Proben des Arbutins verschiedener Firmen auf ihre Zusammensetzung bezw. ihren Gehalt an Methylarbutin untersucht. Der Gehalt an Methylarbutin läßt sich annähernd durch die Methoxylbestimmung nach Zeisel ermitteln. Freilich ist die Genauigkeit des Resultats nicht groß; da die Zeisel'sche Methode mit einer Unsicherheit von $\pm$ 0.5% Methoxyl behaftet ist, ein Gehalt von 0,5% Methoxyl aber bereits 5% Methylarbutin entspricht, so ergibt sich, daß bei den folgenden Analysen der Fehler in den Methylarbutin-Bestimmungen bis zu 5% betragen kann. Trotz dieser beträchtlichen Unsicherheit haben die Methoxylbestimmungen aber doch wertvolle Aufschlüsse über die Beschaffenheit des Handelsarbutins ergeben.

Beim Kochen des Arbutins mit der zur Methoxylbestimmung erforderlichen starken Jodwasserstoffsäure tritt Verharzung ein, wobei sich größere Klumpen bilden, die auch bei längerem Kochen nicht zerfallen. Damit ist natürlich die Möglichkeit gegeben, daß unzersetzte Substanz eingeschlossen wird, und der Methoxylgehalt

---

1) Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 1841 (1882).
2) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 2099 (1881).

demgemäß zu niedrig ausfällt. Die Schwierigkeit läßt sich beheben, wenn man nach einem Vorschlage von Herzig die Jodwasserstoffsäure mit Essigsäureanhydrid verdünnt. Die aus den Methoxylbestimmungen berechneten Werte für den Gehalt an Methylarbutin sind in der folgenden tabellarischen Uebersicht zusammengestellt. Man ersieht daraus, daß der Gehalt an Methylarbutin von 5—40% schwankt.

Arbutin von	Schmelzpunkt	Gehalt an Methylarbutin
J. D. Riedel-Berlin-Britz . . .	unscharf 135°	ca. 40%
E. Merck-Darmstadt	unscharf 140°	ca. 28%
Th. Schuchardt-Görlitz . .	unscharf 140°	ca. 24%
C. A. F. Kahlbaum-Berlin, I	189—192°	ca. 5%
C. A. F. Kahlbaum-Berlin, II	unscharf 140°	ca. 25%

Auffallend ist die hohe Reinheit des einen Kahlbaum'schen Präparates. Als ich indessen von der gleichen Firma einige Wochen später nochmals Arbutin bezog, wurde ein Präparat geliefert, das 25% Methylarbutin enthielt. Auf eine Anfrage erklärte die Firma, daß das käufliche Arbutin ein Gemisch von Arbutin und Methylarbutin sei, daß ferner eine technische Trennung der beiden Bestandteile sich nicht ausführen lasse, und daß das Präparat nur so geliefert werden könne, wie es aus der jeweils verwendeten Droge isoliert werde.

Diese Schwankung in der Zusammensetzung führte auf die Vermutung, daß die Inhaltsstoffe der Bärentraubenblätter je nach dem Orte, an dem sie gewachsen, verschieden sein könnten. Ich habe mich daher an die Vegetabilien-Firma Caesar & Loretz, Halle a. S., gewandt mit der Bitte, mir Proben der üblichen Handelssorten von Fol. uvae ursi zu senden. Es wurden darauf tiroler und spanische Blätter geliefert, mit dem Bemerken, daß diese beiden die üblichen Handelssorten seien. Die Untersuchung bestätigte die Vermutung, daß die Inhaltsstoffe recht verschieden sein müßten.

Die Verarbeitung der tiroler Blätter wurde von Herrn stud. pharm. Leemhuis, die der spanischen Blätter von Herrn stud. pharm. S. Kroll ausgeführt.

Untersuchung von tiroler Bärentraubenblättern.

Die Blätter wurden zunächst zerstoßen, mit Wasser eingeweicht und dann zweimal gründlich mit Wasser ausgekocht. Die abgepreßte Flüssigkeit gab mit Bleiessig (ca. 250 g auf 1 kg Blätter) einen reichlichen Niederschlag, der abfiltriert wurde. Das durch Einleiten von Schwefelwasserstoff von Blei befreite Filtrat

hinterließ beim Eindampfen auf dem Wasserbade einen Sirup, der innerhalb einiger Tage krystallinisch erstarrte. Die Krystalle wurden abgesaugt und auf Ton abgepreßt. Ausbeute etwa 4%.

Das aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisierte Produkt bildete weiße Nadeln, die unscharf gegen 140° schmolzen. Die Methoxylbestimmung ergab einen Gehalt von ca. 25% Methylarbutin. Das Arbutin aus tiroler Blättern ist demnach mit ca. 25% Methylarbutin verunreinigt. Die Untersuchung einer anderen Probe tiroler Blätter lieferte ein ähnliches Resultat.

Untersuchung von spanischen Bärentraubenblättern.

Die Gewinnung des Arbutins erfolgte auf die gleiche Art wie bei der Verarbeitung der tiroler Blätter. Das Resultat war aber ein wesentlich anderes. Das erhaltene Arbutin schmolz gegen 194° bis 195° und war ziemlich frei von Methylarbutin. Der Gehalt an Methylarbutin überstieg jedenfalls nicht 5%. Die Ausbeute betrug 7%. Zwei andere Sorten spanischer Blätter gaben zwar nicht diese hohe Ausbeute, das isolierte Arbutin enthielt aber ebenfalls nicht über 5% Methylarbutin.

Es hat sich somit ergeben, daß die spanischen Blätter ein weit reineres Arbutin enthalten als die tiroler, und zudem anscheinend glykosidreicher sind. Diese Verhältnisse sollen in den nächsten Jahren weiter geprüft werden; wenn sich das obige Resultat bestätigt, so wird man vielleicht daran denken müssen, bei der Verschiedenheit der Inhaltsstoffe eine Droge bestimmter Herkunft allein als offizinell zuzulassen.

Versuche zur Trennung des Arbutins von Methylarbutin.

Die Trennung des natürlichen Gemisches von Arbutin und Methylarbutin ist bisher nicht gelungen. Hérissey[1]) gibt zwar eine Methode an, nach der ihm die Abscheidung reinen Arbutins mit Hilfe des Kaliumsalzes angeblich gelungen ist. Allein die Wiederholung der Versuche von Hérissey hat zu dem Resultat geführt, daß eine Trennung des Arbutins vom Methylarbutin nach dieser Methode nicht gelingt. Auch die Eigenschaften, die Hérissey dem von ihm abgeschiedenen Arbutin zuschreibt, zeigen deutlich, daß es sich dabei um ein reines Produkt nicht

---

[1]) Compt. rend. **151**, 444 (1910).

handelt. Denn die angegebenen Konstanten weichen von denen des unten beschriebenen synthetischen Arbutins nicht unerheblich ab. — Außer der von Hérissey mitgeteilten Methode habe ich zwei weitere Wege eingeschlagen, um das Arbutin vom Methylarbutin in reinem Zustande abzutrennen; nach beiden hat sich indessen ein völlig reines Arbutin nicht gewinnen lassen.

a) Mit Hilfe der Kaliumverbindung.

Die Methode von Hérissey gründet sich darauf, daß das Arbutin — wegen seines Phenolcharakters — in alkoholischer Lösung mit Kaliumhydroxyd ein unlösliches Kaliumsalz liefert, während das Methylarbutin dieses Verhalten nicht zeigt. In der Tat gibt, wie Hérissey mitteilt, Arbutin in alkoholischer Lösung mit Kaliumhydroxyd einen Niederschlag, während alkoholische Lösungen von Methylarbutin auf Zusatz alkoholischer Kalilauge klar bleiben.

Der Gedanke, das Arbutin vom Methylarbutin mit Hilfe eines Arbutinsalzes abzutrennen, ist ja ziemlich naheliegend, und ich habe Versuche nach dieser Richtung hin unternommen, ehe ich die Arbeit Hérissey's kannte. Im Gegensatz zu diesem Autor war ich aber von den Ergebnissen nicht befriedigt und habe ein von Methylarbutin freies Arbutin nicht erhalten können.

Wenn man von einem Arbutin aus spanischen Blättern ausgeht, das nach den oben gemachten Darlegungen ca. 5% Methylarbutin enthält und bei 194—195° schmilzt, so erhält man, wenn man sich genau an die recht umständliche Methode von Hérissey hält, ein Produkt, das in Uebereinstimmung mit den Angaben dieses Autors bei 194—195° schmilzt. Aber dieses Arbutin ist nicht rein, sondern enthält noch einige Prozente Methylarbutin, genau wie das Ausgangsmaterial. Das kann durch eine Methoxylbestimmung leicht festgestellt werden. Wirklich reines (synthetisches) Arbutin liefert hingegen bei der Zeisel'schen Reaktion keine Spur Jodmethyl.

Wenn man ein Arbutin aus tiroler Blättern mit ca. 25% Methylarbutin genau nach der Vorschrift von Hérissey verarbeitet, so schmilzt das isolierte Produkt ganz unscharf unter 150° und enthält noch über 20% Methylarbutin (gefunden 2,43% Methoxyl).

Die Angaben von Hérissey über die Gewinnung reinen Arbutins aus Gemischen mit Methylarbutin mit Hilfe der Kaliumverbindung können somit nicht bestätigt werden.

Vielleicht ist das Versagen der Methode darauf zurückzuführen, daß auch das Methylarbutin mit Kaliumhydroxyd sich verbindet. Wenn das Methylarbutin auch kein Phenolhydroxyl enthält, so könnte es doch eine Alkaliverbindung vom Typus eines Saccharates liefern. Man kann sich wohl vorstellen, daß diese Kaliumverbindung des Methylarbutins, auch wenn sie in Alkohol löslich ist, mit dem Arbutinkalium zur Abscheidung gelangt; denn das sirupartig ausfallende Arbutinkalium dürfte ein großes Lösungsvermögen für die Kaliumverbindung des Methylarbutins haben und diese dem Alkohol mehr oder weniger vollständig entziehen.

b) Mit Hilfe der Hexamethylentetraminverbindung.

Wie Moschatos und Tollens[1]) gefunden haben, geben manche Phenole mit Hexamethylentetramin krystallisierende Verbindungen. Es bestand somit die Möglichkeit, daß auch das Arbutin mit Hexamethylentetramin ein Additionsprodukt liefern würde, während das Methylarbutin, das keinen Phenolcharakter besitzt, zur Bildung eines Hexamethylentetraminsalzes nicht mehr im stande sein sollte. Der Versuch hat diese Vermutung bestätigt.

Die Additionsverbindung von Arbutin und Hexamethylentetramin krystallisiert gut, und man sollte daher erwarten, daß es leicht sein müßte, mit ihrer Hilfe das Arbutin vollständig vom Methylarbutin zu trennen. Das ist indessen nicht der Fall. Wenn man von einem Arbutin mit 25% Methylarbutin ausgeht, die daraus gewonnene Hexamethylentetramin-Verbindung dreimal umkrystallisiert und dann zerlegt, so erhält man ein Arbutin, das gegen 196° schmilzt und immer noch geringe Mengen — vielleicht 2—3% — Methylarbutin enthält, wie man durch die Zeisel'sche Methoxylreaktion nachweisen kann. Immerhin leistet die Hexamethylentetramin-Verbindung für die Abtrennung des Arbutins aus Gemischen mit Methylarbutin erheblich mehr, als die Kaliumverbindung.

Die Darstellung der Verbindung ist einfach. Man löst 2,9 g Arbutin (aus spanischen Blättern) und 1,4 g Hexamethylentetramin in 20 ccm Methylalkohol heiß auf und läßt in Eis krystallisieren. Es scheiden sich 3,5 g einheitliche Krystalle ab, die in Wasser sehr leicht löslich sind. Dem zerriebenen Präparate entzieht Chloroform nur geringe Mengen Hexamethylentetramin, ein Beweis, daß letzteres chemisch gebunden ist.

---

[1]) Liebig's Annalen 272, 280 (1893).

Die Analyse der Substanz lieferte folgende Werte:

0,3005 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator 0,0235 g H_2O.
0,3078 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator 0,0253 g H_2O.
0,1494 g Substanz lieferten 0,2667 g CO_2 und 0,0992 g H_2O.
0,1712 g Substanz lieferten 0,3035 g CO_2 und 0,1122 g H_2O.
0,1596 g Substanz lieferten 17,2 ccm N (15°, 738 mm).

Berechnet für $C_{18}H_{18}O_7N_4 . 2 H_2O$:		Gefunden:	
H_2O	8,0	7,8	8,2%
C	48,2	48,7	48,1%
H	7,2	7,4	7,3%
N	12,5	12,4%	

Die wasserfreie Verbindung ist sehr hygroskopisch und nimmt in kurzer Zeit an der Luft wieder 2 Mol. Wasser auf.

Aus der Verbindung mit Hexamethylentetramin läßt sich das Arbutin wieder abscheiden, wenn man in folgender Weise verfährt: 4,5 g Substanz werden in 3 ccm Wasser heiß gelöst. Die Lösung wird rasch abgekühlt und mit 1 ccm Salzsäure von 38% versetzt. Beim Einstellen in Eis krystallisieren im Verlauf einiger Stunden ca. 2 g Arbutin aus. Schmelzpunkt 195—196°.

0,1904 g Substanz lieferten 0,3459 g CO_2 und 0,1053 g H_2O.
0,2177 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure 0,0137 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{16}O_7 . H_2O$:		Gefunden:
C	49,6	49,6%
H	6,3	6,2%
H_2O	6,2	6,3%

c) Mit Hilfe der Acetylverbindung.

Da Arbutin und Methylarbutin sich durch Krystallisation nicht voneinander trennen lassen, wurde das Glykosidgemisch acetyliert, in der Hoffnung, daß eine Trennung der Acetylverbindungen durch Krystallisation möglich sein würde und auf diese Art ein reines, von Methylarbutin freies Arbutinderivat vielleicht erhalten werden könnte. Eine vollständige Beseitigung des Methylarbutins ist aber auf diesem Wege nicht möglich.

Die Acetylierung wird in folgender Weise ausgeführt:

Man übergießt 10 g Arbutin (aus spanischen Blättern, ca. 5% Methylarbutin enthaltend) mit 30 g Essigsäureanhydrid und gibt 1 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zu. Unter lebhafter Erwärmung vollzieht sich die Acetylierung, wobei klare Lösung eintritt. Beim Erkalten krystallisiert das Produkt zuweilen. Nach zwei Stunden scheidet man durch Zusatz von Wasser die

Acetylverbindung ab und krystallisiert sie aus verdünntem Alkohol um. Nach dreimaliger Krystallisation schmilzt die Substanz bei 143—144°. Sie bildet weiße geschmacklose Nadeln oder Schuppen, die sich in den üblichen organischen Solventien lösen, in Wasser und verdünnten Laugen unlöslich sind. Der Körper ist als die Penta-acetyl-Verbindung des Arbutins anzusprechen von der Formel $C_6H_4<^{OCO.CH_3}_{OC_6H_7O_5(CH_3.CO)_4}$ (1,4).

0,1539 g Substanz lieferten 0,3147 g CO_2 und 0,0740 g H_2O.

Berechnet für $C_{22}H_{26}O_{12}$:		Gefunden:
C	54,8	55,1%
H	5,4	5,3%

Die Acetylverbindung war trotz des dreimaligen Umkrystallisierens nicht rein, sondern sie enthielt immer noch kleine Mengen der Acetylverbindung des Methylarbutins. Denn bei der Prüfung auf Methoxyl nach Zeisel lieferte die Substanz eine schwache aber deutliche Reaktion.

Aus der Penta-acetyl-Verbindung läßt sich durch alkalische Verseifung wieder Arbutin gewinnen.

32 g der Acetylverbindung wurden mit 1350 ccm 5%igem Barytwasser zwei Tage an der Maschine geschüttelt, wobei nahezu völlige Lösung eintrat. In die klar filtrierte Flüssigkeit wurde zur Entfernung des überschüssigen Baryts Kohlensäure eingeleitet, das ausfallende Baryumkarbonat abfiltriert, und das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Nach einiger Zeit krystallisierten 10 g Arbutin aus. Die Mutterlauge wurde zur Trockne gebracht, und der Rückstand mit feuchtem Aceton ausgekocht, wodurch weitere 2,5 g Arbutin gewonnen wurden. Nach dem Umkrystallisieren schmolz es bei 194°. Es war nicht frei von Methylarbutin, denn bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel lieferten 0,6 g Substanz 0,0220 g Jodsilber.

Natürliches Methylarbutin.

Während die Abtrennung völlig reinen Arbutins aus dem Gemisch mit Methylarbutin trotz vieler Mühe nicht gelungen ist, hat sich die Abscheidung eines reinen natürlichen Methylarbutins ermöglichen lassen. Die Gewinnung reinen Methylarbutins war bisher nur durch Synthese[1]) gelungen.

---

[1]) Schiff, Ber. d. d. chem. Ges. 15, 1841 (1882); Michael, Ber. d. d. chem. Ges. 14, 2097 (1881).

Als Ausgangsmaterial diente ein käufliches Arbutin, das etwa 40% Methylarbutin enthielt. Zunächst wurde daraus die Hauptmenge des Arbutins als Hexamethylentetramin-Verbindung entfernt, indem 30 g Roharbutin mit 9 g Hexamethylentetramin in 60 ccm Wasser gelöst und der Krystallisation überlassen wurden. Die Mutterlauge von der Krystallisation hinterließ beim Eindunsten einen Rückstand, der dreimal aus 5%iger Natronlauge (auf 1 Teil Substanz 0,75 Teile Lauge) und darauf noch einmal aus der zehnfachen Menge Alkohol umkrystallisiert wurde. Bei dieser Behandlung bleibt das Arbutin als leicht lösliche Natriumverbindung in den Mutterlaugen und wird dadurch entfernt.

Das Methylarbutin besitzt einen doppelten Schmelzpunkt. Es schmilzt zunächst bei 158—160°, wird darauf wieder fest und schmilzt dann nochmals bei 175°. Der erste Schmelzpunkt ist nicht immer zu beobachten, da anscheinend bisweilen direkt die hochschmelzende Modifikation aus den Lösungen auskrystallisiert. Mit Eisenchlorid tritt keine Färbung ein. Diese Angaben stimmen mit den von Schiff für synthetisches Methylarbutin mitgeteilten Daten überein. Nur den doppelten Schmelzpunkt hat Schiff nicht beobachtet.

Das Methylarbutin krystallisiert aus Alkohol wasserfrei; dieses Präparat zieht an der Luft auch kein Wasser an. Aus Wasser hingegen erhält man das Methylarbutin mit 1 Mol. Wasser. Das Krystallwasser wird im Vakuumexsikkator abgegeben, aber an der Luft rasch wieder aufgenommen. Das Methylarbutin krystallisiert daher in mehreren Modifikationen.

0,3024 g verloren im Vakuumexsikkator 0,0171 g H_2O.

0,2951 g lieferten bei der Methoxylbestimmung (unter Zusatz von Essigsäureanhydrid) 0,2241 g AgJ.

Berechnet für $C_{13}H_{18}O_7 . H_2O$:		Gefunden:
H_2O	5,9	5,7%
1 OCH_3	10,2	10,0%

Tetra-acetyl-Verbindung des Methylarbutins,

$$C_6H_4 < \begin{matrix} OCH_3 \\ OC_6H_7O_5(CH_3 . CO)_4 \end{matrix} \quad (1,4).$$

Das Methylarbutin läßt sich ebenso leicht acetylieren, wie das Arbutin. Man löst z. B. 0,4 g Methylarbutin in 3 g Essigsäureanhydrid und bewirkt die Acetylierung durch Zusatz einer Spur konzentrierter Schwefelsäure. Durch Eingießen in Wasser wird die Acetylverbindung abgeschieden. Sie krystallisiert aus verdünntem Alkohol in seidenglänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt von 95,5—96,5°.

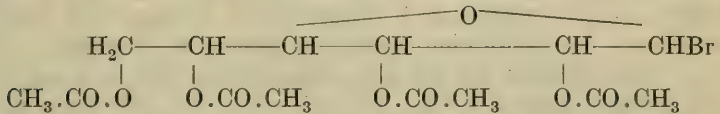
0,1360 g Substanz lieferten 0,2767 g CO_2 und 0,0698 g H_2O.

Berechnet für $C_{21}H_{26}O_{11}$:	Gefunden:
C 55,5	55,5%
H 5,8	5,7%

Synthese des Arbutins.

Da alle Versuche, aus dem natürlichen Glykosidgemisch der Bärentraubenblätter ein von Methylarbutin freies Arbutin zu gewinnen, fehlgeschlagen sind, habe ich versucht, auf synthetischem Wege das reine Produkt zu erhalten. Die Aussichten auf einen Erfolg waren nicht groß, da A. Michael[1]), der neben anderen Glykosiden auch das Methylarbutin synthetisiert hat, ausdrücklich angibt, daß seine Bemühungen um eine Synthese des Arbutins erfolglos geblieben sind. Die Schwierigkeiten sind hierbei offenbar größer als bei der Synthese anderer Glykoside, was wahrscheinlich damit zu erklären ist, daß hier ein zweiwertiges Phenol, das Hydrochinon, in Reaktion zu bringen ist. Glykoside zweiwertiger Phenole sind aber meines Wissens synthetisch überhaupt noch nicht dargestellt worden. Die Synthese des Arbutins ist indessen aus Aceto-brom-glukose und Hydrochinon nach der Methode von E. Fischer gelungen, wenn auch die Ausbeuten zu wünschen übrig lassen.

Aceto-brom-glukose.



Für die Darstellung der Aceto-brom-glykose kann die folgende von Moll[2]) angegebene Methode empfohlen werden:

75 g fein zerriebener wasserfreier Traubenzucker werden in einem durch Chlorcalciumrohr verschließbaren Kolben mit 300 g Acetylbromid übergossen. Es beginnt unter mäßiger Erwärmung bald reichliche Entwickelung von Bromwasserstoff. Im Verlauf von 1½—2 Stunden geht die Glykose fast völlig in Lösung. Die Temperatur hält man auf 25—30°. Man gießt dann unter Umrühren langsam in einen Zylinder, der 1 l Wasser enthält, schüttelt tüchtig durch und dekantiert das Wasser von dem schneeweißen zähen Sirup. Den letzteren schüttelt man zur Entfernung des Bromwasserstoffs noch einige Male mit Wasser kräftig durch und läßt dann unter öfterem Umrühren unter Wasser stehen. Im Verlauf von 1—2 Stunden erstarrt die Acetobromglykose zu einem

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **14**, 2098 (1881).
[2]) Rec. trav. chim. Pays-bas **21**, 42.

harten Kuchen, der zerbröckelt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Man löst das Produkt in der fünffachen Menge Aether, trocknet die Lösung mit Chlorcalcium und verdunstet den Aether rasch in einem lebhaften trockenen Luftstrom, wobei die Acetobromglykose in weißen Nadeln auskrystallisiert. Schmelzpunkt 88—89°.

Synthese des Tetra-acetyl-arbutins

$$C_6H_4<^{OH}_{OC_6H_7O_5(CH_3.CO)_4} \ (1,4).$$

In einer Flasche von 1,5 Liter Inhalt wurde eine Suspension von 33 g Hydrochinon (3 Mol.) in 165 ccm Wasser mit einer Lösung von 61,5 g Acetobromglykose (1,5 Mol.) in 300 ccm Aether überschichtet. Nach Zugabe von 300 ccm N.-Natronlauge wurde die Luft aus der Flasche durch Wasserstoff verdrängt, und die Flasche nunmehr auf der Maschine geschüttelt, bis die alkalische Reaktion verschwunden war. Das war nach acht Stunden der Fall. Es wurden wieder 150 ccm N.-Natronlauge zugefügt und weiter geschüttelt bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion. Das Verfahren wurde wiederholt, bis im ganzen 750 ccm N.-Natronlauge verbraucht waren; die alkalische Reaktion blieb dann bestehen. Natürlich ist die Flasche andauernd mit Wasserstoff gefüllt zu halten, da Hydrochinon sich in alkalischer Lösung rasch oxydiert. Die Dauer des Schüttelns betrug im ganzen 40 Stunden.

Durch Zusatz von 10 ccm Essigsäure wurde nun angesäuert und kräftig umgeschüttelt. Darauf wurde die ätherische Schicht abgetrennt und eingedunstet. Der Rückstand bestand zum größten Teil aus Hydrochinon. Er wurde zerrieben und einige Stunden mit 50 ccm Chloroform stehen gelassen, worin Hydrochinon schwer löslich ist. Die filtrierte Chloroformlösung wurde zur vollständigen Entfernung des Hydrochinons mit Wasser gewaschen und dann eingedunstet. Es hinterblieb ein weißer, krystallinischer Rückstand, der zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wurde. Der Körper bildete dann weiße Prismen vom Schmelzpunkt 136°, die in Wasser unlöslich waren, sich hingegen in Natronlauge und den üblichen organischen Solventien auflösten. Ausbeute 3,1 g.

0,1276 g Substanz lieferten 0,2544 g CO_2 und 0,0619 g H_2O.

Berechnet für $C_{20}H_{24}O_{11}$:	Gefunden:
C 54,5	54,4%
H 5,5	5,4%

Die Substanz ist als die Tetra-acetyl-Verbindung des Arbutins anzusprechen, die gemäß der folgenden Formulierung aus dem

Natriumsalz des Hydrochinons und Aceto-brom-glykose entstanden ist:

$$C_6H_4<^{OH}_{O\ Na\quad Br\ C_6H_7O_5(CH_3CO)_4}.$$

Die Verbindung enthält noch ein freies Phenolhydroxyl; sie läßt sich demgemäß nochmals acetylieren, wodurch

Penta-acetyl-arbutin: $C_6H_4<^{OCOCH_3}_{C_6H_7O_5(CH_3CO)_4}$ (1,4)

entsteht. Die vollständige Acetylierung wurde in der Weise bewirkt, daß die Tetra-acetyl-Verbindung mit der dreifachen Menge Essigsäureanhydrid übergossen und eine Spur Schwefelsäure zugefügt wurde, wobei unter Erwärmung Reaktion und Lösung eintrat. Das durch Eingießen in Wasser abgeschiedene Produkt wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und schmolz dann bei 144° bis 145°. Es erwies sich als identisch mit der aus natürlichem Arbutin erhaltenen Penta-acety-Verbindung. Beide Präparate schmolzen im Gemisch ebenfalls bei 144—145°.

Synthetisches Arbutin.

4,1 g synthetisch gewonnenes reines Tetra-acetyl-arbutin wurden mit 160 ccm 5%igem Barytwasser übergossen, wobei eine klare Lösung entstand. Diese Lösung wurde über Nacht stehen gelassen und dann mit Kohlensäure gesättigt. Die vom ausgeschiedenen Baryumkarbonat abfiltrierte Flüssigkeit gab nach dem Eindampfen auf ein kleines Volumen beim Abkühlen eine Krystallisation von 1,5 g Arbutin. Der nach dem Verdampfen der Mutterlauge verbleibende Salzrückstand gab an siedendes Aceton nochmals 0,5 g Arbutin ab. Das aus Wasser umkrystallisierte Präparat bildete schneeweiße Nadeln von bitterem Geschmack.

0,1336 g Substanz lieferten 0,2440 g CO_2 und 0,0726 g H_2O.
0,4080 g Substanz verloren im Vakuumexsikkator 0,0255 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{16}O_7 . H_2O$:		Gefunden:
C	49,6	49,8%
H	6,3	6,1%
H_2O	6,2	6,3%

Dieses synthetisch gewonnene Produkt ist das erste wirklich reine Arbutin, das dargestellt wurde. Die in der Literatur enthaltenen zahllosen falschen Angaben über die Konstanten dieses Glykosids können nunmehr durch die richtigen ersetzt werden.

Das aus Wasser krystallisierte Arbutin enthält 1 Mol. Krystallwasser, das im Vakuumexsikkator oder bei 100° leicht abgegeben

wird. Das wasserfreie Glykosid zieht an der Luft rasch wieder 1 Mol. Krystallwasser an.

Das Arbutin besitzt einen doppelten Schmelzpunkt. Das entwässerte Präparat schmilzt zunächst bei 163—164°, erstarrt bei weiterem Erhitzen wieder krystallinisch und schmilzt dann nochmals scharf bei 199,5—200° (korrigiert, Normalthermometer). Läßt man nun durch Abkühlung erstarren, so schmilzt das Präparat wieder bei 199,5—200°. Diese Angabe ist um 5° höher als der bisher in der Literatur für Arbutin angeführte höchste Schmelzpunkt. — Bei dem natürlichen Arbutin wurde der doppelte Schmelzpunkt wohl bisweilen, aber nicht regelmäßig beobachtet. Das liegt offenbar daran, daß ein Laboratorium, in dem längere Zeit mit Arbutin gearbeitet worden ist, mit Keimen der hochschmelzenden, stabilen Modifikation infiziert ist, so daß häufig direkt diese auskrystallisiert.

Das synthetische Arbutin ist optisch linksdrehend, wie das natürliche. Eine Lösung von 0,6133 g in 12,9447 g Wasser drehte im 20 cm-Rohr bei 17,5° um 5,53° nach links. Daraus ergibt sich, bei einem spezifischen Gewicht der Lösung von 1,013, $[\alpha]_D =$ — 60,34° für das mit 1 Mol. Wasser krystallisierte Präparat.

Für natürliches Arbutin fand Hérissey $[\alpha]_D =$ — 59,83°.

Damit dürften die Konstanten des Arbutins, für die fast jeder der zahlreichen früheren Autoren andere Werte angibt, endgültig festgelegt sein.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dr. R. Rosenbusch für seine fleißige und geschickte Mitwirkung bei der Ausführung dieser Arbeit auch an dieser Stelle bestens danken.

Phytochemische Untersuchungen in der Familie der Araliaceae.

I. Saponinartige Glykoside aus den Blättern von Polyscias nodosa und Hedera helix.

Von A. W. van der Haar.

Berichtigung.

Auf Seite 430 des vorhergehenden Heftes ist die teilweise Strukturformel des α-Hederins durch einen Rechenfehler unrichtig angegeben. Wie aus den vorstehenden Auseinandersetzungen folgt, muß sie sein:

$$C_{41}H_{58}O_5(OH)_5 . OCH_3 + 2\,H_2O,$$

statt: $C_{30}H_{42}O_5(OH)_5 . OCH_3 + 2\,H_2O$.

INHALT.

Eingegangene Beiträge.

C. Mannich und **W. Krösche**, Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin.

K. Feist, Zur Tanninfrage.

M. Scholtz, Die Alkaloide der Pareirawurzel.

E. Schmidt, Ueber einige Abkömmlinge des Pyridins.

A. Beckel, Ueber das Rechts-Lupanin.

(Geschlossen den 10. X. 1912.)

Untersuchung über das Bromadditionsvermögen organischer Verbindungen auf maſsanalytischem Wege.

Von J. Klimont.

(Der experimentelle Teil ist von Herrn W. Neumann und von Herrn E. Schwenk bearbeitet.)

(Eingegangen den 14. VIII. 1912.)

Schon seit mehr als zwei Dezennien besteht das Bestreben, in ungesättigten organischen Verbindungen durch quantitative Methoden das Maß der mehrfachen Bindungen zu ermitteln, da die Arbeit im Laboratorium und Betrieb eine Kontrolle für dieses Maß benötigt, wodurch eine derartige Untersuchung jedenfalls gerechtfertigt erscheint. Sie muß mit der Geschichte dieser Bestrebungen beginnen, obgleich in manchen Abhandlungen auf dieselben bereits verwiesen wurde, und zwar einerseits, um die bisher geübten Versuche einer kritischen Bewertung zu unterziehen, andererseits, weil dadurch gehofft wird, die Grenzen zu stecken, innerhalb welcher überhaupt die Möglichkeit vorhanden ist, mehrfache Bindungen in organischen Verbindungen quantitativ zu ermitteln.

Die Ursachen, welche die erprobte Methode von Hübl, Jod an Fette anzulagern, auf letztere Körpergruppe beschränkt, sind bekannt. Jod versagt häufig für die Anlagerung von Doppelbindungen, und zwar dort am häufigsten, wo die Konstitution einer Verbindung den Wiederaustritt von Jod erleichtert. Dieser Austritt erfolgt mit benachbartem Wasserstoff nicht schwer und beeinflußt eine quantitative Reaktion dadurch, daß der ausgetretene Jodwasserstoff selbst wieder reduzierend wirkt. Alle Bemühungen, die zweckmäßige Hübl'sche Reaktion auf andere Körpergruppen, als die Fette, zu übertragen, sind ohne Erfolg geblieben, weil mit wenigen Ausnahmen nur die Fette ziemlich schwer reduzierbare Verbindungen vorstellen.

Es war naheliegend, statt des Jods das Brom anzuwenden. Brom reagiert leichter als Jod und läßt sich, im Ueberschuß angewendet, leicht durch Jodumsatz quantitativ ermitteln. Hier lag, ehe es zu einer klaren Erkenntnis des Reaktionsmechanismus kam,

die scheinbare Schwierigkeit nur in der Methode und so finden wir in der Literatur eine ganze Reihe von Vorschlägen, welche eine günstige Lösung des Problems in Aussicht stellen. Gewiß haben viele dieser Methoden den ins Auge gefaßten Zweck einer bestimmten technischen Untersuchungsmöglichkeit erreicht, allein keine derselben konnte es zu einer allgemein angewandten Untersuchungsmethode bringen. Die nachfolgende Untersuchung wird die Ursachen hiervon klarzulegen versuchen:

I. Literatur.

Methode von C. G. Williams[1]). In Wasser wird Brom eingetragen und dann das gewogene Oel darüber geschichtet. Durch Schütteln wird die Bromierung herbeigeführt und ist beendet, wenn sich das Oel zu färben beginnt. Das bromierte Produkt wird gewogen. Für Terpentinöl wird so z. B. gefunden:

Einwage	28,90 g Terpentinöl
Bromverbrauch	65,60 g
d. s. % Br	70,30

Für den Kohlenwasserstoff C_5H_4 berechnet Williams 70,80% Brom (C_5H_3Br); dies stimmt für $C_{10}H_{16}Br_4$, wonach Terpentinöl genau 4 Atome Brom aufnimmt.

Methode von Knop[2]). Sie dient zur Bestimmung der Bromzahlen von fetten und ätherischen Oelen. Knop verwendete konzentrierten Bromwasserstoff als Lösungsmittel, fügt einen Ueberschuß einer genau gestellten Kaliumbromatlösung hinzu und titriert den Ueberschuß mit Thiosulfat zurück. Später verbessert Knop selbst die Methode durch Anwendung von Lösungsmitteln (Chloroform, Alkohol, Aether) für das Fett und durch Verwendung verschließbarer Gefäße.

Diese Methode besitzt den Nachteil, daß das überschüssige Brom direkt mit Natriumhyposulfit zurücktitriert wird. Außerdem läßt sich bereits bei der Zugabe von hochprozentigem Bromwasserstoff eine teilweise Anlagerung desselben an die Doppelbindung voraussehen. Die nachfolgende Tabelle enthält die Zahlen für die einzige Substanz, welche eine theoretische Berechnung der angelagerten Menge Brom einigermaßen zuläßt, nämlich für rektifiziertes Terpentinöl. Knop bezeichnet als 1^0 $KBrO_3$ die Menge von 0,01 g $KBrO_3$, welche zur Umsetzung mit überschüssigem Bromwasserstoff benötigt wurde, um die Absättigung von 1 g Substanz herbeizuführen. Die Tabelle gibt gleichzeitig die verschiedenen Einwagen an Substanz und die Umrechnung auf Prozente Brom der angewandten Substanz an.

Berechnet für Pinen $C_{10}H_{16} = 2,34$.

---

[1]) Chem. Gaz. 1853, 365—368; ref. Zentralbl. 25, 170 (1854).

[2]) Zentralbl. 25, 321, 403, 499 (1854).

Gefunden für rektifiziertes Terpentinöl von Knop.

Einwage in Grammen	Grade $KBrO_3$ für 1 g Substanz	Umrechnung auf Prozent Brom, welche scheinbar absorbiert wurden
0,6965	12,9	37,02
0,6140	13	37,4
1,5	14 stärker übertitriert	40,18
1,5	13,5 10 ccm Aether	38,75
1,5	13,0 10 ccm Alkohol	37,4
1,5	13 5 ccm Alkohol + 5 ccm Aether	37,4
0,57	14 ohne Wasserzusatz	40,18
1,175	14 zweistündiges Stehen	40,18

Späterhin hat Knop für einige Terpentinöle verschiedener Provenienz, welche vorwiegend Pinen enthalten, Resultate erzielt, die einigermaßen mit dem berechneten Werte übereinstimmen. Dies dürfte daher rühren, daß der Bromwasserstoff nicht mehr in konzentriertem, sondern verdünntem Zustande angewendet wurde.

Herkunft des Terpentinöles	Einwage in Grammen Substanz	Grade $KBrO_3$ für 1 g Substanz	Umrechnung auf Prozent Brom, welche verbraucht wurden
Bayonne	0,193	90,3	259,16
Bayonne rektif. . . .	0,659	91,0	261,17
Amerikan. Oel	0,219	93	266,91
Amerikan. Oel rektif. .	0,178	90	258,3
Deutsches Oel	0,2315	78	223,86
Deutsches Oel rektif. .	0,263	80	229,6

Wenn man erwägt, daß der Ueberschuß an Brom gering ist, muß man immerhin die Methode für technische Zwecke brauchbar erklären.

Methode von Allen[1]). Dieselbe ist zur Ermittelung von Olefinen im Petroleum bestimmt. Allen verwendet eine wässerige Lösung, die er durch Einwirkung von Brom auf Natronlauge erhält, mithin NaBr, NaBrO, oder eine wässerige Lösung von NaBr + NaBrO, läßt diese auf das Petroleum einwirken, säuert sodann mit Salzsäure an und schüttelt durch. Er läßt sodann die wässerige Schicht ab, wäscht die Kohlenwasserstoffe mit Lauge und Wasser, sammelt die Laugen, setzt sodann überschüssiges Jodkalium hinzu und titriert den Jodüberschuß mit Natriumthiosulfat zurück.

Es ist klar, daß BrOH auf Doppelbindungen anders einwirkt als freies Brom, so daß eine Berechnung für freies Brom überhaupt unzulässig erscheint.

[1]) Zeitschr. f. analyt. Chem. 1882, 588; nach Analyst 6, 177.

Methode von Mills und Snodgrass[1]). Die Autoren titrieren mit einer Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff und können so, da auch die Fette in diesem Lösungsmittel gelöst werden, einen völligen Ausschluß von Wasser erzielen. Der Ueberschuß an Brom wird mit β-Naphthol zurückgemessen. Die Autoren konstatieren, daß bei Gegenwart von Wasser mehr Brom aufgenommen wird als bei Ausschluß dieses Mediums.

Leider haben die Autoren keinerlei chemisch reine Substanzen untersucht, so daß es nicht möglich ist, Vergleichswerte aufzustellen.

Methode von Levallois[2]). Sie ist nur für die Untersuchung von Fettsäuren ausgearbeitet worden und besteht darin, daß die Substanz mit wässeriger Bromlösung behandelt wird. Vergleichszahlen für chemisch reine Verbindungen sind nicht vorhanden.

Methode von Halphen[3]). Er behandelt die im Schwefelkohlenstoff gelösten Fette mit überschüssigem Bromwasser und titriert den Ueberschuß des Broms mit einer verdünnten Natronlauge zurück, welche mit Eosin versetzt ist, auf farblos.

Abgesehen davon, daß wässerige Bromlösungen in wechselnden Mengen Bromwasserstoff enthalten, ist die Titration mit Natronlauge deshalb ungenau, weil die Bildung von NaBr und NaBrO höherer Oxydationsstufen sehr von Temperatur und Konzentration abhängt.

Verfahren von F. Evers[4]) zum Zwecke Terpentinöle auf Zusatz von Mineralölen zu untersuchen. Bekanntlich wird hierbei 1 ccm Terpentinöl mit 10 ccm eines bei 15^0 gesättigten Bromwassers geschüttelt und aus der Entfärbung auf An- und Abwesenheit von Mineralöl geschlossen.

Das Verfahren von Schreiber und Zetsche[5]) unterscheidet sich von dem vorhergehenden lediglich durch die Lösung des Terpentinöls in Weingeist. Beide Verfahren beanspruchen nicht eine Messung des absorbierten Broms, da sie nur handlichen technischen Zwecken dienen und als solche auch Eingang in die Praxis gefunden haben.

Verfahren von Schlagdenhauffen und Braun. Die Autoren titrieren ähnlich wie Halphen die in Chloroform oder Schwefelkohlenstoff gelösten Fette mit einer Lösung von Brom in Chloroform oder Schwefelkohlenstoff bis zur bleibenden Gelbfärbung. Das Verfahren dient nur technischen Zwecken.

Dieterich[6]), welcher die Methode überprüfte, konnte zu günstigen Resultaten nicht gelangen. Vergleichszahlen für chemisch reine Substanzen sind nicht vorhanden.

---

[1]) Journ. Soc. Chem. Ind. 1883, 435, 1884, 366.

[2]) Compt. rend. 104, 371 (1887).

[3]) Journ. Pharm. Chim. 20, 247 (1889).

[4]) Zeitschr. f. öffentl. Chem.; ref. Zentralbl. 1898, I, 865.

[5]) Chem.-Ztg. 1899, pag. 686.

[6]) Helfenberger Annalen 1892, 34.

Verfahren von Mac Ilhiney. Eingehender beschäftigte sich Mac Ilhiney[1]) mit der Bromzahlbestimmung; er nimmt an, daß oft nur ein Teil des Broms zur Anlagerung verwendet wird, während ein anderer Teil durch Substitution in das Molekül aufgenommen wird. Man erhält die sogenannte Substitutionszahl durch Umrechnung, wenn man die Menge des freigewordenen Bromwasserstoffs bestimmt. Durch Subtraktion dieser Zahl von der Gesamtbromzahl erhält man die Additionszahl. Auch er verwendet eine Auflösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff und titriert unter genau vorgeschriebenen Bedingungen mit Thiosulfat den Bromüberschuß zurück. Hierauf wird dann noch die entstandene Bromwasserstoffmenge entweder acidimetrisch oder nach der Methode von Schweitzer und Lungwitz[2]) bestimmt, indem man das überschüssige Brom mit Jodkalium umsetzt und mit Thiosulfat titriert. Hierauf setzt man den von der Substitution herrührenden Bromwasserstoff mit einer 2%igen Kaliumjodatlösung um und titriert das nun neuerdings freigemachte Jod mit Thiosulfat zu Ende. Es ist sodann eine blinde Probe und die genaue Prüfung sämtlicher Reagentien auf freie Säure nötig.

Abgesehen von der Umständlichkeit des Verfahrens, ist die Berechnung keineswegs einwandfrei. Mac Ilhiney hat nicht nachgewiesen, daß Substitution eintritt, er hat sie lediglich vorausgesetzt.

Verfahren von Telle[3]). Anders als die bisher Genannten, verfährt Telle. Nach seinem Verfahren wird das Fett in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff auf 50 ccm gelöst und von dieser Lösung ein aliquoter Teil in Arbeit genommen. Dieser wird mit wässeriger Kaliumbromidlösung, konzentrierter Salzsäure und hierauf mit einem Ueberschuß einer genau bekannten Hypochloritlösung versetzt.

(Telle gibt in einer Tabelle die verschiedenen Ueberschüsse an, die bei den einzelnen Fetten vorhanden sein müssen, um das Resultat brauchbar zu machen [!]). Man zerstört hierauf den Ueberschuß an Hypochlorit mit einer bekannten Lösung von arseniger Säure und titriert diese mit der Hypochloritlösung zu Ende, d. h. bis die Flüssigkeit schwach gelb gefärbt erscheint.

Klimont[4]) hat mit einer Lösung von Brom in Chloroform gearbeitet. Er vergleicht hauptsächlich Terpentinöle, für welche er insofern ein Standardmuster angibt, als er reines Pinen mit derselben

[1]) Journ. Amer. Chem. Soc. **16**, 275–48 (1894); Zentralbl. 1894, I., 1101. Journ. Amer. Chem. Soc. **21**, 1084–89 (1899); Zentralbl. 1900, I., 377. Journ. Soc. Chem. Ind. **19**, 320 (1900); Zentralbl. 1900, II., 70.

[2]) Journ. Soc. Chem. Ind. **14**, 13 (1895); Zentralbl. 1895, I., 812.

[3]) Journ. Pharm. Chim. **21**, 111, 1905; Zentralbl. 1905, I., 1115.

[4]) Chem.-Ztg. 1894, 641 und 672.

Lösung auf endgültige Entfärbung titriert und dieses Maß mit 100 für das zu prüfende Terpentinöl einsetzt. Die Methode wurde ausgearbeitet, einerseits um zu zeigen, daß alle ätherischen Oele, je nach ihrer Abstammung, Konstanz in bezug auf die additionsfähige Brommenge besitzen, andererseits um die häufige Verfälschung von Terpentinölen mit Kienölen oder Mineralölen nachzuweisen. Sie verfolgt lediglich warenkundliche Zwecke und kann heute besser durch die im experimentellen Teile beschriebene Methode ersetzt werden.

Methode von G. Fleury[1]. Der zu prüfende Körper wird in 5—10 ccm Schwefelkohlenstoff gelöst und im Dunkeln der Einwirkung einer Schwefelkohlenstofflösung von Brom ausgesetzt. Nach einer Stunde muß die Flüssigkeit noch schwach gefärbt sein. Hierauf nimmt man den Ueberschuß an Brom mit Natriumsulfit gerade weg, versetzt ihn in einem Scheidetrichter mit Wasser und Schwefelsäure, schüttelt und läßt 2—3 Stunden absitzen. Nach demselben zieht man die wässerige Schicht ab, fügt etwas $K_2Cr_2O_7$ zu (zur Zerstörung des $NaHSO_3$), neutralisiert genau mit reinstem KOH, kocht den Schwefelkohlenstoff weg und bestimmt den Bromwasserstoff mit $^n/_{10}$ $AgNO_3$-Lösung. (Der Niederschlag ist rot.) Diese Menge Brom ist von der Gesamtmenge abzuziehen. Für ätherische Oele erhält Fleury keine übereinstimmenden Werte, wohl aber für Fette. Uebrigens zeigt das Verfahren auf den ersten Blick die Umständlichkeit.

Methode von Hehner[2]. 1—3 g des Fettes werden in einigen Kubikzentimetern Chloroform gelöst und dann tropfenweise Brom im Ueberschuß zugegeben. Man erwärmt dann auf dem Wasserbad und vertreibt den Bromüberschuß durch nochmalige Zugabe von etwas Chloroform und Abdampfen desselben. Schließlich wird im Trockenschrank bei 125° bis zum konstanten Gewicht getrocknet, wozu in der Regel einige Stunden erforderlich sind. Die aus diesen Bromzahlen durch Multiplikation mit 1,587 erhaltenen Jodzahlen stimmen nur bei oxydierten Oelen, nicht mit den Hübl'schen Jodzahlen überein.

Dieses Verfahren bietet gegenüber der Hübl'schen Jodzahl keinen Vorteil, da es immerhin einige Stunden zur Durchführung erfordert. Auch ist seine Genauigkeit keine sehr große.

Ein sehr interessantes Verfahren hat K. H. Meyer[3] angewendet, um mit Hilfe der Anlagerung von Brom an die Doppelbindungen die Enolform gewisser Körper neben der tautomeren Ketoform quantitativ zu bestimmen. Er titriert das Gemenge mit einer Lösung von Brom in Alkohol, deren Titer nicht bekannt sein muß, bis gerade zur schwachen Gelbfärbung. Hierauf wird mit einigen Tropfen Thiosulfat

---

[1]) Chem.-Ztg. 1892; Rep. 48.
[2]) Analyst **20**, 49; ref. Zeitschr. f. angew. Chem. 300 (1895).
[3]) Liebig's Annal. **380**, 212—242 (1911).

entfärbt und eine ausreichende Menge einer 5%igen Jodkaliumlösung zugegeben. Das nun ausgeschiedene Jod wird mit Thiosulfat titriert.

Dieses Verfahren ist anscheinend nur für die nach der Enolformel konstituierten Körper möglich, da bei diesen das gesamte Jod als solches abgespalten wird, was man sich durch nachfolgende Formeln vorstellen kann.

$$\begin{array}{l} \vdots \\ \mathrm{C(OH)} \\ \| \\ \mathrm{CH} \\ \vdots \end{array} + 2\,\mathrm{Br} = \begin{array}{l} \vdots \\ \mathrm{C(OH)Br} \\ | \\ \mathrm{CHBr} \\ \vdots \end{array} \qquad \begin{array}{l} \vdots \\ \mathrm{C(OH)Br} \\ | \\ \mathrm{CHBr} \\ \vdots \end{array} - \mathrm{HBr} = \begin{array}{l} \vdots \\ \mathrm{CO} \\ | \\ \mathrm{CHBr} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \vdots \\ \mathrm{CO} \\ | \\ \mathrm{CHBr} \\ \vdots \end{array} + 2\,\mathrm{JH} = \mathrm{BrH} + \begin{array}{l} \vdots \\ \mathrm{C(OH)J} \\ | \\ \mathrm{CHJ} \\ \vdots \end{array} \qquad \begin{array}{l} \vdots \\ \mathrm{C(OH)J} \\ | \\ \mathrm{CHJ} \\ \vdots \end{array} = \begin{array}{l} \vdots \\ \mathrm{COH} \\ \| \\ \mathrm{CH} \\ \vdots \end{array} + \mathrm{J_2}$$

Verfahren von U. *Chierego*[1]). (Zur Bestimmung von als Denaturierungsmittel zu Alkohol zugesetztem Terpentinöl.)

Der Branntwein wird mit verdünnter Schwefelsäure und einer Dimethylorangelösung versetzt und solange eine Bromid-Bromatlösung zufließen gelassen, bis die Rosafärbung verschwindet. Der Verfasser betont jedoch, daß das Gelingen der Titration von der genauen Einhaltung der Vorschrift und von der Art des Zufließenlassens der Bromlösung abhängig ist. Reine Terpentinöle sollen nur in 0,5%iger Lösung zur Verwendung gelangen.

Verfahren von Moßler[2]). Auch *Moßler* verwendet eine Bromid-Bromatlösung mit verdünnter Schwefelsäure, versetzt jedoch nachher nicht mit Jodkalium, sondern mit überschüssigem Zinnchlorür (*Bettendorfer*'scher Lösung). Der Ueberschuß an Zinnchlorür wird mit $^n/_{10}$ Jodlösung zurücktitriert. Nebst dem addierten Brom bestimmt er die Bromsubstitution als Bromwasserstoffzahl in einer komplizierten, wenig handlichen Weise.

Die *Moßler*'schen Zahlen erweisen zunächst, daß die verschiedenen ätherischen Oele bezüglich der Bromaddition Konstanz zeigen. Bezüglich chemisch reiner Verbindungen sind wenig Bestimmungen vorgenommen worden.

Verfahren von Vaubel[3]). Das in Chloroform gelöste Oel wird mit verdünnten Mineralsäuren und Kaliumbromid und einem Körnchen Jodkalium versetzt und unter Schütteln mit einer genau gestellten Kaliumbromatlösung titriert. Die Aufnahme erfolgt anfangs sehr rasch, gegen Ende etwas langsamer. Bleibt die gelbliche Bromfarbe etwa eine halbe Stunde bestehen, so ist die Reaktion vollendet. *Vaubel* bestimmt die direkt auf-

---

[1]) Oesterr. Chem.-Ztg. **6**, 562 (1903).

[2]) Zeitschr. d. Allg. österr. Apotheker-Vereins 1907, 225 u. ff.

[3]) Zeitschr. f. angew. Chem. 2077, 2078—2080 (1910).

genommene Brommenge (primäre Bromzahl) und die mit Hilfe eines Bromüberschusses gefundene (sekundäre Bromzahl). Zur Bestimmung der zweiten gibt man gleich einen Ueberschuß von Bromatlösung zu, schüttelt gut um und titriert mit einer Natriumsulfitlösung solange, bis die gelbliche Bromfärbung der violetten des Jods Platz macht. Dann ist das Ende nahe, das man durch vorsichtiges Titrieren genau feststellt. In dieser Form hält Vaubel das Verfahren für sehr zuverlässig und schlägt deshalb die Bromzahlbestimmung als Ersatz für die Bestimmung der Jodzahl vor.

Die Methode verfolgt rein technische Zwecke. Durch Unterscheidung einer primären und sekundären Zahl wird das Verfahren kompliziert und ermangelt eines Nachweises an chemisch reinen Präparaten.

II. Theoretischer Teil.

Wie ich bereits in einer vorläufigen Mitteilung[1]) bekannt gab, hat Herr Neumann neuerdings untersucht, inwieweit sich durch Brom überhaupt Doppelbindungen bestimmen lassen und hierzu als beständigste Lösung eine solche von Kaliumbromid und Kaliumbromat in Wasser gewählt.

Durch Schwefelsäure wird leicht Brom frei gemacht. Der Ueberschuß kann durch Umsatz mit Jodkalium als Jod leicht titriert werden.

Diese Methode, wie sie Neumann oder Moßler aufstellte, besitzt den Vorteil, daß nicht unter Ausschluß von Wasser gearbeitet wird. Hierdurch wird eine Substitution vermieden, nicht aber eine Abspaltung von Bromwasserstoff. Diese Abspaltung kann dann zu Fehlerquellen Anlaß geben, wenn durch den nachfolgenden Zusatz von Jodkalium Jodwasserstoff in Freiheit gesetzt wird, welcher bis zu einem gewissen Grade wieder reduzierend wirken kann. Zum Beispiel ist dies der Fall, wenn Terpene zur Untersuchung gelangen, die Sauerstoff absorbiert haben; daher rührt z. B. die höhere Bromzahl bei älteren Terpentinölen und älteren Präparaten der hydroaromatischen Reihe.

Noch eine andere Fehlerquelle kann vorhanden sein: Brom bildet mit Wasser leicht Brom- und Wasserstoffionen, so daß eine um so größere Bromzahl resultieren wird, je mehr Wasser vorhanden ist. Dieser Prozeß kann zurückgedrängt werden, wenn von vornherein Wasserstoffionen durch Säuren zugefügt werden, und wenn die Lösung konzentrierter gewählt wird. Man erreicht dies z. B. wenn die zuzusetzende Schwefelsäure im Verhältnis 1 : 1 verdünnt ist. Der Zusatz von Chloroform empfiehlt sich, wenn die

[1]) Pharm. Post, Juli 1911.

Substanz darin leicht löslich ist; bei vorsichtigem Arbeiten sind Verluste durch Verspritzung nicht zu befürchten.

Diejenige Brommenge, welche durch die Spannung des Chloroforms verloren geht, kommt für das Endresultat kaum in Betracht. Auch die Wahl des Lösungsmittels ist ziemlich irrelevant, da sowohl Chloroform, als auch Tetrachlorkohlenstoff rein präpariert werden können, von vornherein jedoch letzteres vor dem erstgenannten bezüglich der Reinheit keinen Vorzug aufweist. Wohl aber ist, wie experimentell ausgeführt wurde und auch Gaebel festgestellt hat, die Zeitdauer der Einwirkung von Einfluß, und eben solchen Einfluß besitzt die Menge der anzuwendenden Substanz. Wenngleich auch zuweilen bei geringerer Einwage günstige Resultate erzielt wurden, empfiehlt sich dennoch eine solche von mindestens 0,1 g.

Die Anwendung von Brom würde voraussetzen, daß dieses sich an Doppelbindungen glatt anlagert. Dies ist für gewisse Fälle richtig, für andere wieder nicht. Man hat hier wesentlich zu unterscheiden zwischen Verbindungen der aliphatischen, der hydroaromatischen und der Benzolreihe, welche gesondert besprochen werden müssen:

Aliphatische Verbindungen.

Es hat sich ergeben, daß dort, wo eine Doppelbindung von nur einer Alkohol- oder Säuregruppe begleitet ist, eine Anlagerung von Brom stattfindet, welche der berechneten Menge entspricht. Dies ist bei den einfach ungesättigten Alkoholen und Fettsäuren von geringem und größerem Molekulargewichte der Fall.

Hingegen steht bei denjenigen Verbindungen, welche beispielsweise zwei Carboxylgruppen besitzen, die berechnete Menge Brom in großer Differenz zur gefundenen Menge. Dies ließ sich von vornherein nicht anders erwarten, da in solchen Fällen die sterischen Verhältnisse eine große Rolle spielen. Diese Umstände seien an der Fumar- und Maleïnsäure beispielsweise erörtert.

Die Maleïnsäure verbindet sich mit Brom leicht in der Kälte zu Isodibrombernsteinsäure, allein nicht quantitativ, denn ein Teil der Maleïnsäure geht dabei in Fumarsäure über, welche weniger leicht Brom addiert. Dazu kommt, daß Mineralsäuren ganz allgemein die Maleïnsäure teilweise in Fumarsäure, ebenfalls in der Kälte, umwandeln.

Die Fumarsäure wiederum addiert in der Kälte sehr langsam Brom. Die Reaktion geht erst glatter bei höheren Temperaturen (100°) vor sich, wobei sich Dibrombernsteinsäure bildet.

Die Bromid-Bromatreaktion bleibt auch bei beiden Säuren in der Kälte sehr zurück und auf keinerlei Weise ist auch nur annähernd eine quantitative Anlagerung zu erzielen.

Noch komplizierter liegen die Verhältnisse z. B. bei der Citraconsäure, Mesaconsäure und Aconitsäure.

Selbstverständlich müssen sich ähnliche Erscheinungen auch bei der Jodaddition zeigen. Es ist nun bemerkenswert, daß die höheren ungesättigten Fettsäuren, bei welchen ebenfalls sterische Isomerie vorhanden ist, die aber nur eine Carboxylgruppe besitzen, wie z. B. die Oelsäure und Elaïdinsäure, die Erucasäure und Brassidinsäure die Anlagerung glatt vollziehen.

Diejenigen aliphatischen Verbindungen, welche den Terpenen nahestehen, werden bei den hydroaromatischen Verbindungen besprochen.

Hydroaromatische Verbindungen.

Hier muß man unterscheiden zwischen olefinischen Terpenen, zyklischen Terpenen mit Brückenbindung und zyklischen Terpenen ohne Brückenbindung.

Die Terpene mit offener Kette lassen eine quantitative Bromaddition von vornherein nicht erwarten, erfolge die Bromierung nun in wässerigem oder wasserfreiem Medium. Denn auf jeden Fall ist dort durch Einwirkung aggressiver Reagentien teilweise ein Ringschluß vorauszusehen, bei welchem eine Doppelbindung als solche außer Reaktion tritt. Wird aber daneben Schwefelsäure angewandt, so erfolgt bei vielen dieser aliphatischen Terpene eine Wasseranlagerung. So z. B. kann Geraniol in Terpinhydrat übergehen. Dennoch wurden in manchen Fällen Zahlen erhalten, die auf einen Verbrauch von Brom schließen lassen, welcher der berechneten molekularen Menge entspricht. Die Umstände, unter welchen ein solcher Vorgang stattfindet, konnten weder festgehalten, noch aufgeklärt werden. In der überwiegenden Anzahl der Fälle muß jedoch konstatiert werden, daß dieselbe Verbindung eine ziemliche Konstanz im Vermögen, Brom aufzunehmen, zeigt. Inwieweit überhaupt das Brom additionell angelagert bleibt, wird im experimentellen Teil gezeigt werden. Von vornherein sei jedoch bemerkt, daß auch im wässerigen Medium angelagertes Brom sehr leicht als Bromwasserstoff wieder abgespalten wird, so daß scheinbar Substitution stattfindet.

Die zyklischen Terpene mit Doppelbindungen, welche keine Brückenbindung besitzen, addieren das Brom glatt, und der Verbrauch an Brom entspricht der berechneten molekularen Menge.

Dies wurde z. B. beim Dipenten und Camphen festgestellt. Freilich erfolgt auch hier wiederum Austritt von Bromwasserstoff.

Anders bei den zyklischen Terpenen mit Brückenbindungen. Hier wurde festgestellt: Die Para-Brückenbindung bleibt intakt. Kampfer addiert kein Brom. Hingegen verhält sich die Meta-Brückenbindung so, als ob sie eine einfache Doppelbindung wäre. Das beste Beispiel hierfür bildet das Pinen.

Vom Pinen wurde mehrfach und schon längst, sowohl von Williams als auch von Wallach, konstatiert, daß diese Verbindung, je nach der Behandlungsweise, 2—4 Atome Brom aufnimmt. Dies ist sowohl bei Ausschluß als auch bei Anwesenheit von Wasser der Fall. Hat Pinen 2 Atome Brom (in Tetrachlorkohlenstofflösung unter Ausschluß von Feuchtigkeit) aufgenommen, so kann es, je nach den Versuchsbedingungen, schneller oder langsamer noch Brom bis zu 4 Atome aufnehmen[1]).

Pinen nimmt zwar bis zu 4 Atome Brom auf; jedoch der quantitative Verlauf der Reaktion ist je nach den Versuchsbedingungen, die aber keineswegs sichergestellt sind, verschieden. Welche Umstände hier einwirken, läßt sich unschwer einsehen. Pinen besitzt nur eine Doppelbindung. Sollen 4 Atome Brom verbraucht werden, so muß die Meta-Brückenbindung gelöst werden. Hierbei ist es aber sehr wahrscheinlich, daß eine Verschiebung der Brückenbindung in Para-Stellung erfolgt — zum Teile mindestens — da sie vollständiger erst unter dem Einfluß von trockener Salzsäure vor sich geht. So kommt es, daß die gefundene Menge Brom hinter der berechneten zurückbleibt, immerhin aber unter Umständen so gering ist, daß unzweifelhaft auf 4 Atome Brom geschlossen werden kann. Dabei ist es bemerkenswert, daß Terpentinöle aus später zu erörternden Ursachen eine Bromzahl aufweisen, welche der für Pinen berechneten weit näher steht, als die für Pinen selbst gefundene Zahl. Uebrigens muß auch hier festgestellt werden, daß die Verbindungen und ätherischen Oele, die in diese Gruppe gehören, je nach dem angewandten Verfahren, konstante Werte zeigen. Die Moßler'schen Zahlen sind zwar höher als die von Neumann gefundenen, aber sie sind sehr konstant, wie auch die letzteren konstant sind, und es läßt sich auf keinerlei Weise der Wert solcher Methoden in Abrede stellen, da sie in den Laboratorien für angewandte Chemie zweifellos ein wichtiges

---

[1]) Vergl. Annal. 227, 282 u. Annal. 264, 3.

Werkzeug des Chemikers geworden sind. Dies gilt insbesondere für Terpentinöle, bei welchen aus diesen Zahlen direkt auf deren Wert gegeschlossen werden kann.

Benzolderivate.

Für die Benzolderivate liegen die Verhältnisse wiederum anders. Zunächst müssen hier die Phenolabkömmlinge gesondert behandelt werden. Phenol addiert, wie neuerlich durch Neumann festgestellt wurde, genau 6 Atome Brom und spaltet genau 3 Moleküle Bromwasserstoff ab. Diese Verhältnisse würden darauf hinweisen, daß Phenol eine ungesättigte Verbindung mit drei Doppelbindungen ist, welche erst nach der Halogenaufnahme in ein echtes Benzolderivat übergeht. Wenngleich diese Vorstellung hier nicht weiter verfolgt sei, da sie außerhalb des Rahmens dieser Erörterung fällt, so lassen sich bei allen Phenolabkömmlingen ähnliche Vorgänge nicht verkennen. Aber es gelingt nicht, wie beim Phenol, auch bei den Phenoläthern molekular verbrauchte Mengen Brom festzustellen. Noch weniger als bei einwertigen Phenolen ist dies bei mehrwertigen der Fall, und so ist von vernherein ein großer Teil der Benzolderivate dieser Art von Bestimmung unzugänglich.

Dort, wo reine Benzolderivate mit Doppelbindungen in der Seitenkette auftreten, z. B. bei der Zimmtsäure, erfolgt die Anlagerung von Brom an die Doppelbindung glatt und in molekularen Mengen. Freilich werden auch hier kompliziertere Fälle aus sterischen Gründen auftreten können.

Es wäre irrig, anzunehmen, daß mit einem Bromverbrauch, welcher molekularen Mengen entspricht, auch eine Entstehung von eindeutigen chemischen Verbindungen einhergeht. Ich habe bereits erwähnt, daß insbesondere bei hydroaromatischen Verbindungen Abspaltung von Bromwasserstoff auftritt. Dieser Vorgang kann keineswegs auf Substitution zurückgeführt werden, ausgenommen, man faßt hierbei auch die Substitution als einen solchen Vorgang ins Auge. Der Austritt erfolgt in stark wässerigem Medium, so daß von einer aggressiven Reaktion, welche Substitution voraussetzen würde, keine Rede sein kann. Er erfolgt spontan in bestimmten, konstanten Mengen und wird durch Einwirkung alkalischer Agentien vermehrt. Diese Tatsachen wurden festgestellt, und unter Hinweis darauf halte ich diejenigen Methoden, bei welchen manche Chemiker auch in wässerigen Lösungen zwischen substituiertem und addiertem Brom unterscheiden, letzteren sogar von der

Gesamtmenge Brom in Abzug bringen, für irrig. Auch Moßler hat bei Terpenen diesen Austritt von Bromwasserstoff festgestellt, ebenso, daß hierbei konstante Werte auftreten. Von einer Substitution kann aber dabei keine Rede sein, denn es wurde experimentell festgestellt, daß gesättigte Verbindungen absolut kein Brom addieren, und eine Substitution müßte doch auch dort auftreten.

Diese Arbeit war in einer vorläufigen Mitteilung publiziert worden. Die endgültige Publikation verzögerte sich jedoch durch Umstände, welche einen Mitarbeiter betrafen. Mittlerweile hat Gaebel[1]) dieses Verfahren untersucht und es für gewisse Zwecke sehr geeignet gefunden. Er beobachtete jedoch, daß, wo höhere Jodzahlen resultieren würden, die Bromzahl mit der Jodzahl nicht übereinstimmt. Ich vermute, daß in solchen Fällen beide Methoden versagen, weil z. B. bei Tripelbindungen die Reaktionen zu kompliziert sind, als daß sie quantitativ verlaufen könnten. Hier können eben mit Leichtigkeit Kondensationen auftreten. Dazu kommt, daß auch sterische Verhältnisse eine große Rolle spielen, was auch Gaebel konstatierte.

Ich möchte das Resultat aller dieser Untersuchungen dahin zusammenfassen, daß die auf diese oder ähnliche Weise in Gegenwart von Wasser bestimmte Bromzahl unter allen Umständen ein Maß für die ungesättigten Valenzen vorstellt. Dort, wo sie mit der theoretischen Zahl nicht übereinstimmt, hat man eben nicht mit der Gesamtzahl freier reaktionsfähiger Valenzen zu rechnen.

III. Experimenteller Teil.

Bearbeitet von W. Neumann und von E. Schwenk.

Die Methode beruht auf dem Umsatze von Bromkalium und Kaliumbromat unter dem Einflusse von Schwefelsäure nach folgender Gleichung:

$$5\,KBr + KBrO_3 + 3\,H_2SO_4 = 3\,K_2SO_4 + 3\,H_2O + 3\,Br_2.$$

Es wurden folgende Lösungen verwendet:

1. Je 24 g KBr und 1,67 g $KBrO_3$ in 2 Liter Wasser gelöst.
2. Verdünnte H_2SO_4 1 : 1.
3. $^n/_{10}$ Thiosulfatlösung.
4. 10%ige Jodkaliumlösung.

[1]) Dieses Archiv 250, 72—91 (1912).

Zur Bestimmung verfährt man folgendermaßen:

In eine Stöpselflasche, in der sich etwa 20 ccm reines Chloroform befinden, wiegt man etwa 0,15—0,2 g, bei trocknenden Oelen 0,05, bei nichttrocknenden 0,08—0,09 der zu untersuchenden Substanz ein. Nun gibt man 50 ccm der Bromlösung dazu, versetzt mit 20 ccm der H_2SO_4, schließt, schüttelt vorsichtig um und läßt 15 Minuten stehen. Nach dieser Zeit fügt man 15 ccm Jodkaliumlösung hinzu und titriert nach dem neuerlichen Umschütteln mit Thiosulfat das ausgeschiedene Jod zurück. Beim Oeffnen der Flasche zeigt sich infolge der Verdampfung des $CHCl_3$ ein Ueberdruck. Man kann diesen duıch gute Abkühlung mäßigen, doch sind die hierdurch entstehenden Bromverluste gering. Will man aber auch diese vermeiden, so kann man sich folgender Vorrichtung bedienen, die es gestattet, jeden Bromverlust zu vermeiden:

Eine Schüttelflasche besitzt einen aufsetzbaren Schütteltrichter, welcher an einen eingeriebenen Stöpsel angeblasen ist. Man wägt bei abgenommenem Stöpsel ein, füllt Chloroform und die Bromid-Bromatlösung hinzu; unter den gleichen Umständen wird die Schwefelsäure hinzugefügt. Nun verschließt man mit dem Aufsatz, wobei dessen Glashahn geschlossen bleibt. Soll nun nach der Einwirkungsdauer Jodkaliumlösung zugesetzt werden, so geschieht dies in der Weise, daß dieselbe in den Trichter gebracht und langsam der Glashahn geöffnet wird. Da im Innern der Flasche durch die Expansion des Chloroforms ein Ueberdruck herrscht, so entweichen Gasblasen, welche etwas Brom mitreißen; doch sind sie gezwungen, die Jodkaliumlösung zu passieren. Diese fungiert als Sperrflüssigkeit und etwa entweichendes Brom scheidet sofort Jod aus. Schüttelt man, so gelingt es, die ganzen 10 ccm KJ-Lösung in die Flasche zu bringen und das Brom ohne Verlust absorbieren zu lassen. Nun spült man gut durch, spült den Aufsatz mit etwas Wasser durch, nimmt ihn hierauf ab, setzt den gewöhnlichen Glasstöpsel ab und titriert mit Natriumhyposulfat.

Da die Methode ursprünglich rein praktische Zwecke verfolgte, wurden zunächst Kontrollbestimmungen an Terpentinölen vorgenommen.

1. Substanz: 0,0775 g.

Verbraucht: 100 ccm Bromlösung vom Titer 0,236325 g. Zurücktitriert mit 7,5 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer: 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung = 0,00755 g Brom. Dauer der Einwirkung 15 Minuten.

Bromzahl:

Gefunden beim Terpentinöl	Berechnet auf Pinen $C_{10}H_{16}$
231,8	235

2. Substanz: 0,0779 g.

Verbraucht: 100 ccm Bromlösung vom vorstehenden Titer. Zurücktitriert mit 7,2 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom vorstehenden Titer. Dauer der Einwirkung 15 Minuten.

Bromzahl:

Gefunden:	Berechnet:
233,5	235

Ein anderes Terpentinöl, Wiener-Neustädter Provenienz, ergab bei der Untersuchung folgende Daten:

Substanz: 0,0715 g.

25 ccm Bromlösung vom Titer. 1 ccm = 0,23236 g Brom. Zurücktitriert mit 8,8 ccm $Na_2S_2O_3$ Lösung vom obigen Titer.

Bromzahl:

Gefunden:	Berechnet:
232,1	235

Das Verfahren wurde nun an chemisch reinen Substanzen versucht:

I. Aliphatische Verbindungen.

Allylalkohol.

1. Substanz: 0,0947 g.
2. Substanz: 0,1703 g.

Bromlösung vorgelegt 1. 50 ccm, 2. 75 ccm. 1 ccm entspricht 0,009507 g Br. Zurücktitriert mit 1. 30,2 ccm Thiosulfat, mit 2. 36,2 ccm Thiosulfat. 1 ccm entspricht 0,007498 g Br.

Bromzahl für C_3H_6O:

Berechnet:	Gefunden: 1.	Gefunden: 2.
275,8	262,8	259,3

Amylen.

Substanz: 0,1348 g.

Bromlösung vorgelegt 50 ccm. 1 ccm entspricht 0,009541 g Br. Zurücktitriert mit 26,6 ccm. 1 ccm entspricht 0,007454 g Br.

Bromzahl für C_5H_{10}:

Berechnet:	Gefunden:
228,6	206,8

Isopren (altes Präparat).

Substanz: 0,0702 g.

Bromlösung vorgelegt 50 ccm. 1 ccm entspricht 0,009541 g Br. Zurücktitriert mit 37,3 ccm. 1 ccm entspricht 0,007454 g Br.

Bromzahl für C_5H_8:

Berechnet für 4 At. Br:	Berechnet für 2 At. Br.:	Gefunden:
470,6	235,3	283,5

Isopren (neues Präparat; Siedepunkt 35—37°).

Substanz: 0,1056 g.

Bromlösung vorgelegt 50 ccm. 1 ccm entspricht 0,009864 g Br. Zurücktitriert mit 11,2 ccm $SnCl_2$-Lösung. 1 ccm entspricht 0,00915 g Br.

Bromzahl für C_5H_8:

Berechnet für 3 Atome Br:	Gefunden:
353,0	369,9

Crotonsäure.

Substanz: 0,1244 g.

Bromlösung vorgelegt 50 ccm. 1 ccm entspricht 0,009541 g Br. Zurücktitriert mit 33,0 ccm. 1 ccm entspricht 0,007454 g Br.

Bromzahl für $C_4H_6O_2$:

Berechnet:	Gefunden:
186,0	185,7

Erucasäure.

1. Substanz: 0,0925 g.
2. Substanz: 0,1320 g.

Bromlösung vorgelegt 25 ccm. 1 ccm entspricht 1. 0,009302 g Br. 2. 0,009859 g Br. Zurücktitriert mit 1. 26,2 ccm Thiosulfat, mit 2. 11,8 ccm Thiosulfat. 1 ccm entspricht 1. 0,00725 g Br, 2. 0,0158 g Br.

Bromzahl für $C_{22}H_{42}O_2$:

Berechnet:	Gefunden: 1.	2.
47,0	46,0	45,5

Elaïdinsäure.

Substanz: 0,2479 g.

Bromlösung vorgelegt 25 ccm. 1 ccm entspricht 0,009689 g Br. Zurücktitriert mit 14,0 ccm Thiosulfat. 1 ccm entspricht 0,00755 g Br.

Bromzahl für $C_{18}H_{34}O_2$:

Berechnet:	Gefunden:
56,7	55,6

Camphen.

Diese Verbindung kann nur eine Doppelbindung besitzen. Verwendet wurde käufliches Camphen vom Schmelzpunkt 48° C.

Substanz: 0,1880 g.

Verbrauch an Bromlösung 25 ccm. 1 ccm Bromlösung entspricht 0,0093016 g Br. Zurücktitriert mit 1,2 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung. 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspricht 0,00755 g Br.

Bromzahl für $C_{10}H_{16}$:

Berechnet:	Gefunden:
117,7	118,8

Dem Camphen werden verschiedene Konstitutionsformeln zugeschrieben:

```
                                              CH3
        CH                                     C
H2C/  |  \C=CH2                     H2C/   |   \CH
  |  CH2  |              oder         | CH2  CH3 |
  |       |                           |   \C/    |
H2C\  |  /C(CH3)2                   H2C\   |   /CH
        CH                                 CH
```

Auf jeden Fall besitzt es eine Doppelbindung und eine Parabindung. Wie die Ergebnisse zeigen, wird nur die für zwei Bromatome erforderliche Menge Brom addiert. Die Para-Brückenbindung bleibt unangegriffen.

Dipenten.

Zur Untersuchung gelangte ein d-Limonen, welches aus käuflichem Carven durch fraktionierte Destillation gewonnen wurde.

Siedepunkt (Normaldruck) 175—176° C.
Dichte (23° C.) 0,8452.
n (23° C.) = 1,4715.
Bromzahl berechnet für 4 At. Br = 235.

Substanz	Bromlösung vorgelegt Kubikzentimeter	Titer der Bromlösung	Zurücktitriert Kubikzentimeter	Titer der Thiosulfatlösung	Bromzahl
0,0720	25	0,0094840	9,9	0,007078	232,1
0,1374	50	0,0091821	18,2	0,007453	235,4
0,1221	50	0,0091821	23,4	0,007453	233,1
0,1171	50	0,0091821	25,1	0,007453	231,0
0,0629	25	0,0091820	18,8	0,007453	222,0
0,0768	25	0,0091821	7,7	0;007453	224,2

Geraniol.

Substanz: 0,1495 g.

Bromlösung vorgelegt 50 ccm. 1 ccm entspricht 0,0091821 g Br. Zurücktitriert mit 25,5 ccm Thiosulfat. 1 ccm entspricht 0,007453 g Br.

Bromzahl für $C_{10}H_{18}O$ und 4 At. Br:

Berechnet:	Gefunden:
207,8	180,0

Linalool.

Zur Verwendung gelangte ein Linalool, welches aus käuflichem Linalool herausdestilliert wurde, wobei die Anteile zwischen 194—198° C. als rein angenommen wurden:

Dichte (24° C.) 0,8776.
n (21° C.) = 1,4575.
Bromzahl für $C_{10}H_{18}O$ und 4 At. Br = 207,8.

Substanz	Bromlösung vorgelegt Kubikzentimeter	Titer der Bromlösung	Zurücktitriert Kubikzentimeter	Titer der Thiosulfatlösung	Bromzahl
0,0654	25	0,0091821	15,7	0,007453	172,0
0,0554	25	0,0091821	17,9	0,007453	173,0
0,0598	25	0,0091821	17,2	0,007453	169,5
0,0743	25	0,0091821	13,9	0,007453	169,5
0,0600	25	0,0091821	15,2	0,007453	193,8
0,0734	25	0,0091821	14,0	0,007453	170,6
0,0525	25	0,0091821	18,5	0,007453	174,6
0,1170	25	0,009448	5,5	0,007498	166,6
0,0750	25	0,009448	14,2	0,007498	172,9
0,2040	50	0,009448	16,5	0,007498	170,8
0,0860	25	0,009472	10,6	0,00719	186,6
0,0880	25	0,009472	4,7	0,00719	206,1[1])
0,0730	25	0,009472	11,3	0,00719	213,0[1])

Terpinhydrat: $(CH_3)_2.C(OH).CH_2.CH_2.CH_2C(OH)CH_2.CH_2OH.$
(mit CH_3 an dem C(OH) der Kette)

Dieser Formel zufolge sollte Brom nicht addiert werden. Dennoch wurde eine größere als die gefundene Bromzahl erwartet, da Terpinhydrat leicht in Terpineol übergeht. Dies war jedoch in wässerigem Medium nicht der Fall. Die Beleganalysen zeigen ferner, daß Hydroxylgruppen von Brom nicht angegriffen werden.

Das verwendete käufliche Präparat war schon krystallisiert. Da es unter Zersetzung schmilzt, konnte dessen Reinheit durch Schmelzpunktbestimmung nicht konstatiert werden.

Substanz: 0,1392 g.

Verbraucht 25 ccm Bromid-Bromatlösung. 1 ccm dieser Lösung entspricht 0,00920 g Br. Zurücktitriert mit 30,7 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung. 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspricht 0,00742 g Brom.

Berechnet:	Gefunden:
0	1,6

---

[1]) Diese Zahlen sind von einem etwa 2 Monate alten Präparat gewonnen, daher nicht stichhaltig. Die Ursache der höheren Zahl dürfte in ozonisiertem Sauerstoff gelegen sein.

Terpineol.

Diese Verbindung muß als zyklisches Terpen mit einer Doppelbindung aufgefaßt werden. Es könnte infolge dieses Umstandes auch nur 2 Atome Brom addieren.

Eine Brombestimmung wurde zunächst an einem Handels-Terpineole vom Schmelzpunkte ca. 34° C. vorgenommen. Die gefundenen Zahlen waren nur wenig von den berechneten abweichend, wie die folgenden Daten erweisen:

1. Substanz: 0,0545 g.

Verbraucht 25 ccm Bromid-Bromatlösung vom Titer: 1 ccm entspricht 0,0098122 g Br. Zurücktitriert mit 24,6 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,007548 g Br.

2. Substanz: 0,0535 g.

Verbraucht 25 ccm Bromid-Bromatlösung vom Titer wie unter 1. Zurücktitriert mit 24.8 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer wie unter 1.

Für $C_{10}H_{18}O$:

Berechnet:	Gefunden:	
	1.	2.
103,9	109,4	108,6

Citral.

Das Citral wurde durch Destillation eines käuflichen Präparates gewonnen, indem die zwischen 228—229° C. siedenden Anteile herausfraktioniert wurden.

1. Substanz: 0,0445 g.

Verwendet 25 ccm der Bromid-Bromatlösung vom Titer: 1 ccm entspricht 0,0098122 g Br. Dauer der Einwirkung 10 Minuten. Zurücktitriert mit 23,3 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,00691 g Br.

2. Substanz: 0,0470 g.

Verwendet 25 ccm der Bromid-Bromatlösung. Titer wie unter 1. Einwirkungsdauer 15 Minuten. Zurücktitriert mit 20.6 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,007548 g Br.

3. Substanz: 0,0460 g.

Verwendet 25 ccm Bromid-Bromatlösung. Titer wie unter 1. Einwirkungsdauer 20 Minuten. Zurücktitriert mit 20,9 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung. Titer wie unter 2.

Berechnet für $C_{10}H_{16}O$:		Gefunden:		
2 At. Br	4 At. Br	1.	2.	3.
105,3	210,5	189,4	191,0	190,3

Bei Verwendung stärkerer Schwefelsäure können niedrigere Zahlen resultieren, da der Ringschluß hier leichter stattfindet.

Menthol und Menthon.

Als gesättigte Verbindungen können sie Brom nicht addieren. Wie die Beleganalysen zeigen, wird auch Brom nicht substituiert.

1. 0,0730 g Menthol.

Verbraucht 25 ccm Bromid-Bromatlösung vom Titer 0,0098122 g Br. Dauer der Einwirkung 25 Minuten. Zurücktitriert mit 31 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,007548 g Br.

Bromzahl:

Berechnet:	Gefunden:
0	15,6

2. 0,0465 g Menthon.

Verbraucht 25 ccm Bromid-Bromatlösung vom Titer wie unter 1. Einwirkungsdauer 25 Minuten. Zurücktitriert mit 31,5 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung. Titer wie unter 1.

Bromzahl:

Berechnet:	Gefunden:
0	16,7

Borneol.

Die Konstitution dieser Verbindung ist als sekundärer gesättigter Alkohol mit einer Para-Brückenbindung sichergestellt.

Da nach den Angaben Kachler's und Wallach's Halogene das Borneol leicht zu Kampfer oxydieren, war eine analytische Bestimmung der addierten Brommenge um so interessanter, als bei der Einwirkung von Brom auf den in Petroläther gelösten Kampfer ein zersetzliches Bromid entsteht.

Es wurde jedoch gefunden, daß im wässerigen Medium nur sehr wenig Brom aufgenommen wurde und die Hydroxylgruppe ebenso wie bei anderen Alkoholen hier mit Brom nicht reagiert. Auch findet Substitution statt.

Substanz: 0,0810 g.

Verwendet 25 ccm Bromid-Bromatlösung vom Titer: 1 ccm entspricht 0,0046508 g Br. Einwirkungsdauer 15 Minuten. Zurücktitriert mit 31,5 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,00725 g Br.

Berechnet:	Gefunden:
0	5,1

Kampfer.

Als gesättigtes Keton mit einer Para-Brückenbindung kann Kampfer Brom nicht addieren; tatsächlich findet nur ein geringfügiger Bromverbrauch statt. Substitution findet nicht statt.

Substanz: 0,0355 g.

Verbraucht 25 ccm Bromid-Bromatlösung vom Titer: 1 ccm entspricht 0,009201 g Br. Einwirkungsdauer 20 Minuten. Zurücktitriert mit 30,5 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,007421 g Br.

Bromzahl gefunden: 0.

Dieser Befund ist deshalb nicht bedeutungslos, weil Halogene in nicht wässerigen Medien ziemlich leicht auf Kampfer einwirken. So z. B. erhielten Laurent[1]) sowohl wie Sevarts[2]) beim Vermischen von Kampfer in Chloroformlösung mit Brom ein Additionsprodukt, welchem die Zusammensetzung $C_{10}H_{16}OBr_2$ zukommt. Allein dieses Produkt ist nicht beständig, sondern spaltet von selbst an der Luft Brom ab. Diese Erscheinung erklärt den Umstand, daß im wässerigen Medium nur eine minimale Anlagerung von Brom stattfindet.

Versuche über die Abspaltung von Bromwasserstoff nach der Bromanlagerung.

Schon Wallach hat beobachtet, daß beim Limonentetrabromid 2 Moleküle Bromwasserstoff durch wässerige Alkalien leicht abspaltbar sind. Daß bei der Bromierung selbst Wasserstoff entweicht, hat ebenfalls dieser Forscher beobachtet, wenngleich seine Versuche unter Ausschluß von Wasser durchgeführt, auf die Bromierung bei Anwesenheit von Wasser nicht direkt übertragbar sind.

Ein einfacher Versuch kann indessen darüber Aufschluß geben, daß beim Bromieren in wässerigem Medium spontan Bromwasserstoffabspaltung auftritt. Löst man in Chloroform etwas Terpentinöl, schichtet Wasser darüber und fügt wasserfreies Brom in Chloroform gelöst, vorsichtig hinzu (um nicht durch wässerige Bromlösungen von vornherein Bromwasserstoffsäure oder Bromsalz in die Reaktionssubstanz zu bringen), so tritt momentan die Entfärbung unter Aufwallung ein. Letztere findet selbst bei guter Kühlung statt, kann also nicht vom siedenden Chloroform herrühren. Wird noch etwas Terpentinöl hinzugefügt und geschüttelt, um sicher das Brom zu entfernen, die wässerige Lösung hierauf abgehoben und durch ein feuchtes Filter filtriert, so gibt das klare Filtrat mit salpetersaurem Silber versetzt, einen Niederschlag, welcher alle charakteristischen Merkmale von Bromsilber zeigt.

Hierdurch ist die spontane Abspaltung von Bromwasserstoff erwiesen. Erwägt man, daß vollständig gesättigte Verbindungen, wie durch die vorhergehenden Versuche erwiesen ist, gar kein Brom aufnehmen, so muß man daraus schließen, daß die von den Chemikern bei gleicher Arbeitsweise beobachtete Substitution nicht als solche zu betrachten, sondern auf die Abspaltung von Bromwasserstoff zurückzuführen ist.

---

[1]) Annal. de Chimie. 48, 251.

[2]) Jahresber. f. Chem. 1862, 462.

II. Phenole.

Da die Phenole so häufig Begleiter von Terpenen in ätherischen Oelen sind, sie außerdem oft ungesättigte aliphatische Seitenketten enthalten, wurde ihre Verläßlichkeit bezüglich dieser analytischen Methode untersucht. Dabei mußte selbstverständlich von vornherein darauf Rücksicht genommen werden, daß nicht nur die ungesättigten Ketten Brom anlagern, sondern daß dieses Halogen auch im Kern Substitutionen bewirkt. Das Ergebnis der Untersuchungen befriedigte nicht. Manche Phenole geben zwar Zahlen, welche für eine sinnfällige Deutung der Reaktion Grundlagen liefern; allein andere Phenole lassen überhaupt keine Deutung zu, da die von ihnen absorbierte Brommenge molekulare Gewichtsverhältnisse nicht aufweist.

Phenol.

Zunächst wurden die Reaktionsverhältnisse beim Phenol selbst überprüft. Bei der Einwirkung wässeriger Bromlösung auf wässerige Phenollösung entsteht bekanntlich Tribromphenol. Dabei treten, wie neuerlich festgestellt wurde, genau 6 Atome Brom in Reaktion. 3 Atome treten als Bromwasserstoff aus, drei treten in den Kern ein. Diese Feststellung war deshalb wichtig, weil ja vielfach Phenolverbindungen Tautomerieerscheinungen aufweisen und bald als Benzolderivate, bald als hydroaromatische Verbindungen reagieren.

I. Versuch.

Bestimmung des gesamten Bromverbrauchs.

0,0825 g Phenol wurden in wässeriger Lösung mit 50 ccm einer Kaliumbromid-Kaliumbromatlösung und 10 ccm Schwefelsäure (1 : 2) versetzt und in einem 500 ccm-Meßkolben geschüttelt; hierauf wurde bis zur Marke mit Wasser angefüllt, vom Tribromphenol abfiltriert und an 120 ccm des Filtrats die Bestimmung des überschüssigen Broms ausgeführt.

Substanz: 0,0825 g.

50 ccm Bromid-Bromatlösung, entsprechend 0,46508 g Br. 120 ccm des Filtrats erfordern 1,5 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung, 500 ccm des Filtrats erfordern 6,25 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspricht 0,00738 g Br, mithin 0,046125 g Br.

Verbrauchte Brommenge = 0,46508 − 0,046125 g = 0,41896 g.

Berechnet für 6 At. Br:	Gefunden:
509,8	507,8

II. Versuch.

Bestimmung des ausgeschiedenen Bromwasserstoffes.

Eine überschüssige Menge Phenol wurde mit 25 ccm einer Kaliumbromid-Bromatlösung, welche die molekularen Umsatzmengen

genau enthielt und 10 ccm Schwefelsäure (1 : 1) versetzt, geschüttelt und hierauf filtriert. Der Niederschlag wurde bis zum Verschwinden der Bromreaktion gewaschen und im Filtrate das Brom als Silberbromid bestimmt.

0,255 g AgBr, entsprechend 0,1085 g Brom. Zugefügt 25 ccm Bromlösung, entsprechend 0,2269 g Brom. Ausgeschiedene Menge Bromwasserstoff 47,9%.

Anisol: $C_6H_5OCH_3$.

Erst wurde käufliches Anisol verwendet, ohne ein greifbares Resultat zu erhalten. Nun wurde das Anisol der fraktionierten Destillation unterworfen. Die zwischen 152—153° C. übergehenden Anteile wurden zur Untersuchung verwendet.

Substanz in Grammen	Dauer der Einwirkung	Einwirkende Menge Brom in Grammen	Verbrauch an $Na_2S_2O_3$-Lösung in Kubikzentimetern	1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspricht Gramm Brom	Gefundene Brom-Zahl	Anmerkung
0,083	15′	0,23254	18,5	0,00725	119,9	Handels-Anisol
0,053	15′	0,223012	16,3	0,00878	150,0	fraktioniert
0,0655	30′	0,223012	14,3	0,00878	150,2	desgl.
0,066	60′	0,223012	14,2	0,00878	148,9	desgl.

2 Atome Brom würden theoretisch eine Bromzahl von 148,2 erfordern.

Bestimmung des austretenden Bromwasserstoffs: Ueberschüssiges Anisol wurde mit 30 ccm Bromwasser versetzt, filtriert und im Filtrate Bromwasserstoff mit Natronlauge titriert.

30 ccm Bromwasser, enthaltend 0,226431 g Br. Titriert mit 3,2 ccm NaOH-Lauge vom Titer. 1 ccm enthält 0,01819 g NaOH.

Als HBr ausgetreten 0,11641 g Br, entsprechend 51,4%.

Demnach treten beim Anisol 2 Atome Brom in Reaktion, von welchen eines als Bromwasserstoff wieder austritt.

Es war leicht zu erkennen, daß hier ein krystallisierendes Produkt entstehe. Daher wurde auf in Wasser suspendiertes Anisol Brom in schwachem Ueberschusse einwirken gelassen. Der abgesaugte Niederschlag wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Er bildete weiße Blättchen vom Schmelzpunkte 60,5—61,5° C.

Phenetol: $C_6H_5 . OC_2H_5$.

Es wurden zwei käufliche, teils gereinigte, teils nicht gereinigte Präparate benützt. An denselben wurden mehrere Be-

stimmungen ausgeführt, deren Einzelheiten aus der folgenden Tabelle ersichtlich sind:

Substanz in Grammen	Dauer der Einwirkung	Verbrauchte Menge Brom in Grammen	Verbrauchte Kubikzentimeter $Na_2S_2O_3$-Lösung	1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspricht Gramm Brom	Brom-Zahl	Anmerkung
0,0870	15′	0,23254	12,8	0,00725	163,0	Käufliches Präparat I nicht gereinigt
0,0765	15′	0,22301	10,9	0,00878	166,4	Käufliches Präparat I, destilliert 172—173°
0,0775	30′	0,22301	10,8	0,00878	165,1	desgl.
0,0715	20′	0,24531	20,0	0,007548	131,9	Käufliches Präparat II, destilliert 172—173°
0,0735	10′	0,24531	19,7	0,007548	131,4	desgl.

2 Atome Brom würden eine theoretische Bromzahl von 131,2 erfordern. Aus dieser Tabelle ist zunächst, wie aus derjenigen beim Anisol ersichtlich, daß die Einwirkungsdauer der Bromlösung keine erhebliche Differenz der Zahlen verursacht. Ferner ist ersichtlich, daß beim Präparat II richtige Zahlen, beim Präparat I, selbst wenn es gereinigt war, nicht genügend stimmende Zahlen gefunden wurden. Der Grund dieser Abweichungen konnte nicht ermittelt werden. Immerhin läßt sich mit hinreichender Sicherheit feststellen, daß auch beim Anisol 2 Atome Brom in Reaktion treten. Eine Bestimmung des austretenden Bromwasserstoffs unterblieb, da von vornherein nichts anderes zu erwarten war, als der Austritt von 1 Molekül Bromwasserstoff.

Eugenol.

Bei dieser Verbindung ist Kernsubstitution und Kettenaddition zu erwarten.

Verwendet wurde ein aus Nelkenöl mit Natronlauge ausgeschiedenes Produkt, welches destilliert wurde. Die zwischen 247—248° C. übergehenden Anteile wurden als reines Eugenol betrachtet. Anfangs wurden auch hier wenig befriedigende Zahlen erhalten. Schließlich wurde die Methode dahin modifiziert, daß einerseits ein großer Ueberschuß an Bromlösung, andererseits starke Schwefelsäure im Verhältnis 1:1 verwendet wurde. Die Einwirkungsdauer mußte schließlich auf 45 Minuten erhöht werden, da es sich zeigte, daß mit wachsender Einwirkungsdauer auch die Bromzahl stieg. Dies ist ein Moment, welches dartut, daß diese analytische Bestimmungsmethode für Phenole nicht zureichend ist.

Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluß über die erhaltenen Resultate:

Substanz in Grammen	Dauer der Einwirkung	Verbrauchte Menge Brom in Grammen	Verbrauchte Anzahl Kubikzentimeter $Na_2S_2O_3$-Lösung	1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspricht Gramm Brom	Gefundene Brom-Zahl
0,0650	15′	0,447858	32,5	0,00829	289,9
0,0685	15′	0,447858	30,0	0,00829	290,7
0,0565	30′	0,447858	34,2	0,00829	290,7
0,0650	30′	0,447858	31,0	0,00829	292,4
0,0675	45′	0,447858	29,8	0,00829	294,6

Für 6 Atome Brom beträgt beim Eugenol die theoretische Bromzahl 292,7.

Es läßt sich somit der Verbrauch von 6 Bromatomen feststellen. Da die Sättigung der Seitenkette allein 2 Atome erfordert, würden für den Kern 4 Atome beansprucht werden.

Anethol.

Anethol ist ein Phenoläther mit einer in Parastellung befindlichen ungesättigten Seitenkette, welche für sich allein 2 Atome Brom zur Absättigung erfordert. Um so weniger konnte das erlangte Resultat befriedigen, welches lediglich auf die Reaktion von etwas mehr als 2 Atomen Brom hinwies.

Substanz: 0,1235 g.

Verbraucht 0,46508 g Br. Einwirkungsdauer der Bromlösung 15 Minuten. Zurücktitriert mit 42,8 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,0732 g Br.

Zahl für 2 At. Br:

Berechnet:	Gefunden:
108,1	122,9

Apiol.

Das im Samen der Petersilie vorkommende Phenol hat fünf Wasserstoffatome substituiert.

Seine Konstitution ist durch die nachfolgende Formel gekennzeichnet:

$C_6H(CH_2-CH=CH_2)(OCH_3)(OCH_3)O_2CH_2$ (1, 2, 3, 4 u. 5).

Bei dieser kompliziert zusammengesetzten Verbindung war höchstens die Addition von 2 Atomen Brom an die Seitenkette zu

erwarten. Der vorgenommene Versuch lehrte, daß mehr als diese Menge verbraucht wurde.

Substanz: 0,0820 g.

Verbraucht 0,23254 g Br. Einwirkungsdauer 15 Minuten. Zurücktitriert mit 21,3 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,00738 g Br.

Für 2 At. Br:

Berechnet:	Gefunden:
72	92

Cumarin, Vanillin, Heliotropin.

Es wurden noch diese drei Verbindungen der Untersuchung unterworfen, ohne daß es gelungen wäre, überhaupt Zahlen zu erhalten, welche einer molekularen Reaktionsmenge entsprechen würden.

III. Benzolderivate mit ungesättigten Seitenketten.

Geringere Komplikationen wurden bei den nicht phenolartigen Benzolderivaten mit ungesättigten Seitenketten erwartet. Die an Zimmtalkohol und Zimmtaldehyd vorgenommenen Bestimmungen entsprachen dieser Erwartung. An die Seitenketten wurden offenbar je 2 Atome Brom addiert, welche auch als in Reaktion getreten analytisch nachgewiesen wurden.

1. Zimmtalkohol: $C_6H_5.CH{=}CH.CH_2OH$.
Schmelzpunkt 33° C.

Substanz: 0,2838 g.

Verbraucht 0,46508 g Br. Einwirkungsdauer 15 Minuten. Zurücktitriert mit 16,0 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm entspricht 0,00755 g Br.

Für 2 At. Br:

Berechnet:	Gefunden:
119,0	121,3

Das hierbei entstandene Produkt (Styrilbromid) war fest.

2. Zimmtaldehyd: $C_6H_5.CH{=}CH.COH$.

Substanz: 0,1050 g.

Verbraucht 0,23254 g Br. Einwirkungsdauer 15 Minuten. Zurücktitriert mit 14,3 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung vom Titer. 1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspricht 0,00738 g Br.

Für 2 At. Br:

Berechnet:	Gefunden:
121,0	121,0

Zimmtsäure[1]). Schmelzpunkt 135°.

1. Substanz: 0,1878 g.
2. Substanz: 0,0532 g.

Bromlösung vorgelegt 1. 50 ccm, 2. 25 ccm. 1 ccm entspricht 0,009541 g Br. Zurücktitriert mit 1. 48,3 ccm, mit 2. 29,3 ccm. 1 ccm Thiosulfat entspricht 0,007454 g Br.

Berechnet:	Gefunden: 1.	2.
108,1	62,3	37,8

IV. Anwendung der Methode auf die Untersuchung von Terpentinöl.

Wie bereits eingangs erwähnt, war unter den ätherischen Oelen speziell das Terpentinöl wiederholt Gegenstand von Methoden, welche durch die Menge des absorbierten Broms Schlüsse auf dessen Provenienz und Reinheit erzielen sollten.

Außer Klimont[2]) hat insbesondere Moßler[2]) dargetan, daß sich nicht nur wirkliche Terpentinöle von Kienölen durch die Analyse unterscheiden lassen, sondern daß der heute so häufig auftretende Zusatz von Mineralölen sich ganz bestimmt auf diesem Wege nachweisen läßt. Es wurde versucht, ob nach der ausgearbeiteten Methode ebenfalls, insbesondere Kohlenwasserstoffe ihre Anwesenheit im Terpentinöle verraten.

Die nachfolgende Tabelle gibt nun ohne weiteres Aufschluß über die erhaltenen Resultate.

Diese Tabelle erweist deutlich die Differenz der Terpentinöle verschiedener Provenienz in ihrem Verhalten gegenüber Brom. Die deutschen und französischen Oele (vermutlich auch echte amerikanische Oele) besitzen höhere Bromzahlen als die sogenannten russischen oder galizischen Oele, welche durch Destillation der Zweige und Wurzeln mit Wasserdampf hergestellt werden und eigentlich Kienöle vorstellen. Aber auch diese Oele zeigen eine Differenz der Zahlen, welche höchst wahrscheinlich dann auf eine Verfälschung hindeuten, wenn die Bromzahl besonders niedrig ist, wie dies bei demjenigen russischen Oele der Fall ist, welches eine Bromzahl von 113 aufweist. Um hierüber Klarheit zu erlangen, wurden aus Benzin und Petroleum diejenigen Anteile, welche zwischen 160—170° C. sieden, herausdestilliert und deren Bromzahl bestimmt. Sie betrug 3,3—3,4. Sodann wurden diese Kohlen-

[1]) Gaebel (Arch. d. Pharm. 250, 72—91, 1912) findet dagegen, daß Zimmtsäure die theoretisch berechnete Menge Brom aufnimmt. Wir werden uns bemühen, die Ursache dieser Differenz zu ermitteln.

[2]) Am angeführten Orte.

Provenienz des Terpentinöls	Dichte	Siedegrenzen in Grad Celsius	Hauptfraktion in Grad Celsius	Substanz in Grammen	Dauer der Einwirkung in Minuten	Zugesetzte Menge Brom in Grammen	Verbr. Anzahl Kubikzentimeter $Na_2S_2O_3$-Lösung	1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspricht Gramm Brom	Bromzahl
Wiener-Neustädter Oel	0,870	157—173	157—167	0,0435	15	0,223304	14,6	0,00824	236,8
do.	0,870	157—173	157—167	0,0606	15	0,223304	9,8	0,00824	235,2
do.	0,870	157—173	157—167	0,0435	15	0,223304	14,6	0,00824	236,8
do.	0,895	160—210	160—170	0,0435	15	0,223304	14,7	0,00824	234,9
do.	0,895	160—210	160—170	0,0429	15	0,223304	14,9	0,00824	234,3
Französisches Oel	—	—	—	0,0430	15	0,22299	16,3	0,00724	244,1
do.	—	—	—	0,0430	15	0,22299	16,25	0,00724	244,9
Angeblich amerikan. Oel	0,840	150—170	150—160	0,0440	15	0,22299	19,3	0,00696	201,5
Sog. russisches Kienöl	0,865	163—188	163—173	0,0465	10	0,22330	16,2	0,00824	193,1
do.	0,865	163—188	163—173	0,0435	15	0,22330	16,9	0,00824	193,2
do.	0,865	163—188	163—173	0,0572	20	0,22330	13,7	0,00824	193,4
do.	0,870	165—205	165—175	0,0640	15	0,22330	15,4	0,00824	150,6
do.	0,870	165—205	165—175	0,0587	15	0,22330	16,4	0,00824	150,2
do.	0,890	160—195	160—172	0,0600	15	0,22299	15,3	0,00724	187,0
do.	0,890	160—195	160—172	0,0583	10	0,22299	15,7	0,00724	187,3
do.	0,815	140—185	140—165	0,0558	15	0,22299	22,1	0,00724	113,5
do.	0,815	140—185	140—165	0,0569	15	0,22299	21,9	0,00724	113,2
Russisches Kienöl	—	—	—	0,0705	15	0,23002	17,6	0,00742	141,0
do.	—	—	—	0,0720	15	0,23236	17,3	0,00754	141,4
do.	—	—	—	0,0895	15	0,23254	8,3	0,00755	189,6

wasserstoffe zu gleichen Teilen mit einem Kienöle gemengt, welches die Bromzahl 193 besaß. Die nachfolgende Tabelle enthält die näheren Details, welche erweisen, daß sich derartige Verschnitt-Terpentinöle mit Sicherheit erkennen lassen.

Bezeichnung der untersuchten Substanz	Substanz in Grammen	Einwirkungsdauer in Minuten	Zugesetzte Menge Brom in Grammen	Verbrauchte Anzahl Kubikzentimeter $Na_2S_2O_3$-Lösung	1 ccm $Na_2S_2O_3$-Lösung entspr. Gramm Br.	Gefundene Bromzahl
Aus Mineralöl destillierte Anteile 160—170° C.	0,0647	15	0,22299	27,8	0,00724	3,3
Desgl.	0,0573	15	0,22299	29,2	0,00724	3,4
50% Mineralöl, 50% Kienöl	0,0708	15	0,22299	20,7	0,00724	103,2
Desgl.	0,0677	15	0,22299	21,1	0,00724	103,7

V. Fette.

Daß sich die Fette durch Bromanlagerung ganz gut analytisch bestimmen lassen, hat schon Vaubel[1]) gezeigt. Das uns zur Verfügung stehende Material sei hiermit publiziert.

Oel	Bromzahl aus der Jodzahl berechnet	Bromzahl gefunden	Oel	Bromzahl aus der Jodzahl berechnet	Bromzahl gefunden
Leinöl	110,6	109,3	Cottonöl ..	67,4	66,3
		110,9			66,5
		111,8			68,3
		109,6	Sesamöl ..	68,1	67,5
Arachisöl ..	63,0	64,0			69,5
		63,9			68,0
		64,0			68,8
		64,4			68,0
		62,5	Olivenöl ..	50,8	52,0
		63,3			51,8

Wir behalten uns vor, die Bromanlagerung in Gegenwart von Wasser an ungesättigte Verbindungen und Phenole noch weiterhin zu verfolgen, da wir mit dem Studium dieser Verhältnisse beschäftigt sind.

---

[1]) a. a. O.

Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Breslau.
Von J. Gadamer.

Zur Kenntnis des Protopins und Kryptopins.

Von P. W. Danckwortt.

(Eingegangen den 8. VIII. 1912.)

A. Einleitung.

Unter den zahlreichen Alkaloiden, die bis jetzt in der Familie der Papaveraceen (und der Fumariaceen, einer Unterfamilie der Papaveraceen) nachgewiesen worden sind, ist das Alkaloid Protopin das einzige, das — meist nur in geringer, bisweilen aber auch in überwiegender Menge — in allen bisher untersuchten Vertretern dieser Pflanzenfamilie aufgefunden worden ist. Es ist deshalb auch von E. Schmidt[1]) als das Leitalkaloid, als chemisches Familienmerkmal der Papaveraceen bezeichnet worden. In Hinblick darauf schien die Erforschung der chemischen Konstitution gerade dieses Alkaloids nicht nur für sich allein, sondern auch für die nähere Kenntnis der anderen Papaveraceen-Alkaloide überaus wichtig, ganz abgesehen davon, daß man annehmen konnte, durch die Aufklärung dieses Leitalkaloids vielleicht etwas Licht in die genetischen Beziehungen der einzelnen Opiumalkaloide zu bringen.

Die nachweislich erste Stelle, an der Protopin in der Literatur erwähnt wird, ist eine Arbeit von O. Hesse[2]): „Beitrag zur Kenntnis der Opiumbasen.“ Es wird hier nicht als ein neu entdecktes Opiumalkaloid bezeichnet, aber auch keine frühere Angabe darüber erwähnt, so daß Hesse als der Entdecker des Protopins meist aufgeführt wird. Aus den Opiumauszügen erhält man das Protopin in sehr kleiner Menge mit dem Kryptopin zusammen, von dem es sich nur schwer trennen läßt. Bevor man von der weiten Verbreitung des Protopins wußte, wurde öfters das Protopin anderer Papaveraceen für ein neues Alkaloid gehalten und mit fremdem Namen belegt, bis sich die Uebereinstimmung mit Protopin herausstellte. So taufte Eijkman[3]) ein von ihm entdecktes

[1]) Arch. d. Pharm. 239, 401 (1901).
[2]) Annalen, 8. Suppl., 261 (1872).
[3]) Rec. d. Trav. Chim. des Pays-Bas 3, 182 (1883).

Alkaloid in einer japanischen Papaveracee, *Macleya cordata*, mit dem Namen Macleyin, indem er allerdings selbst schon dessen Aehnlichkeit mit dem Protopin erkennt. Auch Fumarin, ein Alkaloid aus *Fumaria officinalis* und anderen Fumariaceen, wurde bald mit Protopin identisch gefunden.

Soweit sich die Literatur übersehen läßt, ist Protopin bis jetzt in folgenden Pflanzen mit Sicherheit nachgewiesen worden[1]):

Papaver somniferum:
Hesse, Annalen, 8. Suppl., 261 (1872).

Chelidonium majus:
E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 231, 136 (1893).
Selle, Arch. d. Pharm. 228, 441 (1890).
Selle, Zeitschr. f. Naturw., Halle, 621, 269 (1889).
König, Arch. d. Pharm. 231, 174 (1893).
Wintgen, Arch. d. Pharm. 239, 438 (1901).

Sanguinaria canadensis:
E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 231, 136 (1893).
König und Tietz, Arch. d. Pharm. 231, 169 (1893).
König, Zeitschr. f. Naturw., Halle, 63, 369.
Fischer, Arch. d. Pharm. 239, 409 (1901).
Kozniewski, Chem. Zentralbl. (1910), 932.

Stylophorum diphyllum:
E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 231, 136 (1893).
Schlotterbeck und Watkins, Berichte 35, 7 (1902).

Eschscholtzia californica:
E. Schmidt, Arch. d. Pharm. 231, 136 (1893).
Fischer, Arch. d. Pharm. 239, 421 (1901).
Fischer und Tweeden, Pharm. Archives 5, 117 (1903).

Bocconia frutescens:
Battandier, Compt. rend. 120, 1276.

Bocconia cordata (Macleya cordata):
Eijkman, Rec. d. Trav. Chim. des Pays-Bas 3, 182 (1883).
Hopfgartner, Monatsh. f. Ch. 19, 179.
Murill und Schlotterbeck, Pharm. Journ. 65, 34.
Schlotterbeck und Blame, Pharm. Review 23, 310.

Adlumia cirrhosa:
Schlotterbeck, Americ. Chem. Journ. 24, 249.
Schlotterbeck und Watkins, Pharm. Archives 6, 17.

---

[1]) Die hier aufgeführten Literaturstellen sind im Laufe der Arbeit bei den verschiedenen Autorennamen nicht wiederholt worden, also in dieser Zusammenstellung zu suchen.

Glaucium luteum:
Fischer, Arch. d. Pharm. 239, 426 (1901).

Glaucium corniculatum:
Battandier, Compt. rend. 114, 1122.

Argemone mexicana:
Schlotterbeck, Journ. Amer. Chem. Soc. 24, 238.

Dicentra spectabilis:
Gadamer, Apoth.-Ztg. 16, 621 (1901).

Dicentra cucularia:
Fischer und Söll, Pharm. Archives 5, 121.

Dicentra formosa:
Heyl, Arch. d. Pharm. 241, 313 (1903).

Dicentra pusilla:
Asahina, Arch. d. Pharm. 247, 201 (1909).

Corydalis ambigua:
Makoshi, Arch. d. Pharm. 246, 381 (1908).

Corydalis Vernyi:
Makoshi, Arch. d. Pharm. 246, 401 (1908).

Corydalis solida:
Heyl, Apoth.-Ztg. 25, 36 (1910).

Corydalis cava:
Gadamer, Arch. d. Pharm. 249, 224 (1911).

Besonders E. Schmidt und seine Schüler haben es sich angelegen sein lassen, die Identität des aus den verschiedensten Papaveraceen gewonnenen Protopins mit dem Protopin aus Opium durch Feststellung der vollkommenen Uebereinstimmung dieser Basen in den Schmelzpunkten (207°), in der charakteristischen Art der Ausscheidung aus Lösungsmitteln und der Reaktionen und Salzbildungen zu beweisen. Unterstützt wurden diese Untersuchungen durch eine vergleichende krystallographische Prüfung von Schwandtke[1]), wobei die Identität der einzelnen Protopine sowohl in der Krystallform als auch in dem optischen Verhalten konstatiert wurde. Zu dem Vorkommen des Protopins mag noch erwähnt werden, daß es lange Zeit nicht gelungen war, in der so alkaloidreichen Wurzel von Corydalis cava Protopin aufzufinden, so daß man schon auf den Gedanken kam, es könnte das Protopin hier durch ein anderes, ihm sehr nahestehendes Alkaloid ersetzt sein[2]). Erst nach jahrelangem Forschen gelang es Gadamer

---

[1]) Arch. d. Pharm. 239, 402 (1901).
[2]) Gaebel, Arch. d. Pharm. 248, 207 (1910).

auch hier das „Leitalkaloid", wenn auch in sehr geringer Menge, nachzuweisen.

Ueber die chemische Konstitution des Protopins ist bis jetzt nur wenig gearbeitet worden, und das ist dadurch leicht erklärlich, daß man eben das Alkaloid nur immer in geringer Ausbeute erhielt. Elementaranalysen, die Darstellung von Salzen und Farbreaktionen müssen zur Feststellung der Identität genügen. Eine Nachricht von Schlotterbeck und Blame, daß sie 87 g reines krystallisiertes Protopin dargestellt hätten, ist vorläufig ohne wissenschaftliche Folgen geblieben. Der einzige, der angefangen hat, sich eingehender mit dem Abbau des Alkaloids zu beschäftigen, ist Hopfgartner, auf dessen Arbeit noch des öfteren zurückzukommen sein wird. Ein näheres Eindringen in den Bau der Molekel wurde überhaupt ja erst lohnend, nachdem Gadamer gezeigt hatte, daß in der Dicentra spectabilis ein Ausgangsmaterial vorhanden wäre, aus dem Protopin in guter Ausbeute und ohne große Mühe frei von anderen Alkaloiden gewonnen werden könnte. Die im Pharmazeutischen Institut der Universität Breslau vorhandenen Mengen von Protopin und Kryptopin, sowie die bereits angelegten Kulturen von Dicentra spectabilis wurden mir von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Gadamer, in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Alles, was von anderen Forschern über die Eigenschaften des Protopins und seiner Salze bekannt gegeben wurde, läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: Protopin krystallisiert in durchscheinenden, glänzenden, monoklinen Prismen und in weißen, undurchsichtigen, aus feinen Nadeln bestehenden warzenartigen Gebilden. Beide Krystallarten zeigen dieselben Reaktionen, in ihrer Zusammensetzung und in der physiologischen Wirkung sind Verschiedenheiten nicht konstatiert worden. Der Schmelzpunkt beider Formen wurde zuerst bei 201—202°, teilweise bei 204—205° gefunden, spätere Autoren fanden allgemein einen Schmelzpunkt von 207°. Protopin ist ziemlich leicht löslich in Chloroform, weniger leicht in Alkohol, schwer in Essigäther, Aceton, Benzol, Schwefelkohlenstoff, sehr schwer in Petroläther. In frisch gefälltem, also amorphem Zustande löst es sich in Aether auf, krystallisiert aber dann sehr rasch in beiden Krystallarten daraus aus. Dieses sich plötzliche Ausscheiden aus der ätherischen Lösung hat schon Hesse beobachtet, seitdem gilt es als ein besonderes Charakteristikum für Protopin. Unlöslich ist Protopin in Wasser, ebenso in Kalilauge und Natronlauge, etwas löslich ist es in Ammoniak, so daß man diese Base nicht zum Ausfällen des Alkaloids verwenden soll.

Als empirische Formel wurde schon von den beiden ersten Protopinforschern, Hesse und Eijkman

$$C_{20}H_{19}NO_5$$

angegeben. Selle, sowie König und Tietz glaubten dagegen die Formel $C_{20}H_{17}NO_5$ befürworten zu müssen. Bei der schweren Verbrennbarkeit des Körpers war diese Differenz nicht erstaunlich; als später die Resultate durch die von Fritsch[1]) angegebene Verbrennung auf nassem Wege kontrolliert wurden, erhielt man Werte, die besser auf die erste Formel $C_{20}H_{19}NO_5$ stimmten. Eine Molekelgewichtsbestimmung in siedendem Chloroform (Hopfgartner) bestätigte die monomolekulare Formel. Die weitere Charakterisierung erstrebte man durch Darstellung von Salzen. Es wurden dargestellt: das Chlorid, das Jodid, Sulfat, Nitrat, Chromat, Chloroplatinat, Chloroaurat, Jodomerkurat, Sulfocyanid, Acetat, Oxalat, Tartrat, Pikrat, Benzoat. Zur Reinigung des Alkaloids wurde meist das ziemlich schwer lösliche Chlorid oder Sulfat und das sehr schwer lösliche, in Warzen sich ausscheidende Nitrat verwendet, zur Bestimmung der Molekelgröße das Gold- und Platindoppelsalz. Diese Salze sind zuletzt von Makoshi beschrieben und die Angaben früherer Autoren hierüber kritisiert worden.

In dem Verhalten gegen die Farbreaktionen liefernden Alkaloidreagentien zeigten sich mannigfache Unterschiede, die durch die eigenen Untersuchungen zum Teil aufgeklärt wurden. Es mögen deshalb die früheren Angaben hier in der anliegenden Tabelle (S. 595) zusammengestellt werden.

Von Versuchen, die Konstitution des Protopins zu erschließen, sind nur wenig ausgeführt. Nach dem Zeisel'schen Verfahren konnten Methoxylgruppen nicht nachgewiesen werden (Selle). Die Anwesenheit von Oxymethylengruppen hat Gaebel durch eine von ihm ausgearbeitete Methode nachweisen können. Hopfgartner hat das Jodmethylat dargestellt, durch Umsetzen mit Silberoxyd, aber kein zur Analyse geeignetes Produkt erhalten. Bei der Reduktion mit Natriumamalgam erhielt er flache, farblose Täfelchen, deren Formel noch nicht endgültig festgestellt wurde. Um Aufschluß über die Funktionen einiger Sauerstoffatome in der Molekel zu erhalten, behandelt er Protopin mit Phosphorpentachlorid. Es bildet sich kein krystallisierbares Produkt, aber auch keine Salzsäuregasentwickelung, woraus auf die Abwesenheit von Hydroxylgruppen geschlossen wird. Eine Oxydation mit Baryum-

[1]) Annalen 294, 79 (1896).

Angaben über Farbreaktionen des Protopins.

	Hesse	Eijkman	Selle	König und Tietz	Hopfgartner	Heyl	Makoshi	Asahina	Gadamer
Konzentrierte Schwefelsäure	gelb, rot, bläulichrot	gelb, schnell schön violett, allmählich grasgrün, braun, farblos	blauviolett, schmutzig violett, später vom Rande her grün	schön blauviolett, allmählich schmutzig violett, vom Rande her grün	gelb, violett, grün, farblos	gelb, schmutzig violett, grünlichbraun, farblos	schön violett	farblos, gelb, violett, blau	farblos, allmählich schön violett
Erdmann's Reagens	—	—	vorübergehend grün und violett, dann kornblumenblau, schmutzig blau, schön grün	gelb, rasch blauviolett, blau, grün, gelb	gelb, schön blau rein grün, farblos	vorübergehend gelb, rasch violett, gelblichgrün, schiefergrau, grün	gelb, blau, grün	farblos, gelb, rasch violettrot, endlich dunkelviolett	violett, dann violettblau
Fröhde's Reagens	—	dunkel purpurn, braun, grün	vorübergehend violett, grün, sofort in tiefblau, allmählich schön grün	prächtig blau, vom Rande her grün	kurze Zeit gelb, schön rotviolett, olivgrün	tief dunkelviolett	blau, grün	violett, rasch grünlichblau, endlich tiefblau	bräunlich, schmutzig violett, rasch grün; nach einigen Min. schön blaugrün, grün, gelb
Mandelin's Reagens	—	—	vorübergehend violett, grün, blaugrün, bald alles intensiv blau, allmählich grün	rotviolett, alsbald tief blau	—	schmutzig braunviolett, schiefergrau	blauviolett, blau, grüngelb	violett, rasch grünlichblau, endlich blau	violett, rasch grün, später blau, blaugrün

permanganat in saurer Lösung war zu weit vorgeschritten; im Destillate konnte Ameisensäure, aber keine Fettsäure nachgewiesen werden, so daß gesättigte längere Seitenketten wahrscheinlich fehlen.

Schließlich sei noch erwähnt, daß Protopin optisch inaktiv ist und sich damit dem Kryptopin und Papaverin an die Seite stellt.

Pharmakologisch wurde das Protopin von R. von Engel[1]) eingehend studiert und dabei folgendes gefunden:

1. Auf den Frosch wirkt das Protopin in kleinen Dosen gleich den meisten Opiumalkaloiden narkotisch.

2. In starken Gaben wirkt es auf die Muskelsubstanz sowie auf die peripheren Nervenendigungen lähmend.

3. Die Reflexerregbarkeit ist bei kleinen und mittleren Gaben wohl erhalten, bei großen aufgehoben.

4. Auf das Säugetier hat das Protopin eine der Kampfervergiftung ähnliche Wirkung, doch unterscheidet sie sich von derselben durch die Lähmung der Kreislaufsorgane.

Ferner hat Worth Hale[2]) die Wirkung der Papaveraceen-Alkaloide, darunter auch Protopin und Kryptopin auf das isolierte Froschherz und auf die Endigungen der motorischen Nerven studiert. In systematischer Hinsicht hat Hans Meyer[3]) die pharmakologisch jetzt genauer bekannten Papaveraceen-Alkaloide in drei Gruppen geteilt. Zu der dritten oder Protopingruppe gehören danach die Alkaloide Protopin, β-Homochelidonin und Kryptopin.

B. Theoretisches.

Die eigenen Untersuchungen über Protopin haben das von früheren Forschern Mitgeteilte in der Hauptsache bestätigen können, doch konnten auch einige wichtige Angaben richtiggestellt werden. So die Formel für das Reduktionsprodukt, die Hopfgartner aufgestellt hatte, und die verschiedenen Farbreaktionen, die mit konzentrierter Schwefelsäure und Fröhde's Reagens erhalten wurden.

Auf welche Weise meine Arbeiten über die Konstitution des Alkaloids die Funktion der einzelnen Atome und ihre Bindung zueinander haben aufklären können, läßt sich wohl am besten an Hand der Konstitutionsformeln der bis jetzt schon erforschten Opiumalkaloide, die in einer Tabelle (S. 597) hier vereinigt sind,

---

[1]) Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie (1892), 337.

[2]) Amer. Journ. Physiol. 23, 389.

[3]) Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 29, 438.

verständlich machen. Die nahen phylogenetischen Beziehungen, die zwischen den Alkaloiden ein und derselben Pflanze existieren, werden sich vor allem in der Aehnlichkeit des Aufbaues der Molekeln zum Ausdruck bringen. So enthalten alle bisher erforschten Opiumalkaloide den Isochinolinring, der bei Narcein schon aufgespalten ist. Sie enthalten ferner einen Benzolring, und beide Ringe sind entweder durch ein Kohlenstoffatom, wie beim Papaverin, Narkotin und Hydrastin verbunden, oder es geht außer dieser einen Brücke noch eine Bindung vom Benzolring zum Isochinolinring, und dann erhalten wir entweder einen Phenanthrenkern, wie ihn die Alkaloide der Morphingruppe enthalten, oder diese zweite Bindung geht vom Benzolring zum Stickstoff hinüber, und es entstehen Alkaloide, die zur Berberingruppe, zum Corydalin, in Beziehung stehen. Man wird also von vornherein annehmen können, daß diese Beziehungen der Papaveraceen-Alkaloide untereinander auch für das „Leitalkaloid" der Familie, das Protopin, von Bedeutung sein und ein wertvolles Hilfsmittel zur Erforschung der Konstitution bilden werden.

Konstitutionsformeln einiger Papaveraceen-Alkaloide.

```
            H                                        H
            C                                        C
     H.C        C.OCH3                        H.C        C.OCH3
       C        C.OCH3                          C        C.OCH3
 H2C         C.H                           H2C   H    C.H
   C        C.H                              C        C.H
 N      C        C.OCH3               CH3.N       C        C.OCH3
H.C     C        C.OCH3                 H2C       C        C.OCH3
   C        C                                C        C
   H        H                                H2       H
     Papaverin                                 Laudanosin

            H                                      H
            C                                      C
     H.C        C.OCH3                      H.C        C.OCH3
       C        C.OCH3                        C        C.OCH3
 H.C     /C                               H.C     /C
     O  C=O                                   O  C=O
   C  H    C.H                              C  H    C.OCH3
CH3.N    C        C.O                  CH3.N    C        C.O
                        CH2                                    CH2
 H2C     C        C.O                   H2C     C        C.O
     C        C                              C        C
     H2       H                              H2       H
      Hydrastin                                Narkotin
```

H
C
H.C C.OCH$_3$
C
O=C C.OCH$_3$
C.COOH
H$_2$C C.OCH$_3$
CH$_3$>N C C.O
CH$_3$ CH$_2$
H$_2$C C C.O
C C
H$_2$ H

N a r c e i n

H
C
H.C C.OH
C C
H$_2$C C O
C H C.H
CH$_3$.N C C
H$_2$C H.C CH.OH
C C
H$_2$ H$_2$

M o r p h i n

H
C
H.C C.OCH$_3$
C C.OCH$_3$
H$_2$C C
H—C—CH$_3$
H
C C.H
N C C.OCH$_3$
H$_2$C C C.OCH$_3$
C C
H$_2$ H

C o r y d a l i n

In der Formel des Protopins $C_{20}H_{19}NO_5$ konnte zuerst über die Bindung des einen Stickstoffatoms Aufklärung gebracht werden. Nach dem Z e i s e l'schen Verfahren wurde quantitativ eine Methylgruppe am Stickstoff nachgewiesen. Weitere Beweise für die Bindung des Stickstoffs brachte der H o f m a n n'sche Abbau durch erschöpfende Methylierung, der bei der Erforschung der Alkaloide schon so wertvolle Aufschlüsse gebracht hatte. Bei dem H o f m a n n'schen Abbau des Protopins wurde zuerst ein Protopinjodmethylat $C_{20}H_{19}NO_5 < {CH_3 \atop J}$ erhalten, das beim Kochen mit konzentrierter Natronlauge die Methinbase, das Protopinmethin $C_{21}H_{21}NO_5$, lieferte. Da bei dieser Methinbase im Pyridinring eine Aufspaltung vor sich gegangen war, so konnte noch eine Molekel Jodmethyl addiert und so das Protopinmethinjodmethylat $C_{21}H_{21}NO_5 < {CH_3 \atop J}$ erhalten werden. Dieses spaltet sich beim Kochen mit methylalkoholischem Natron in Trimethylamin und in einen stickstofffreien Körper, der vorläufig in krystallisierter Form noch nicht erhalten werden konnte. Die Methylierung gelang auch mit Dimethylsulfat, wobei das methylschwefelsaure Methylprotopin

und das methylschwefelsaure Methylprotopinmethin als Zwischenprodukte erhalten wurden.

Durch die Resultate des Hofmann'schen Abbaues wird also das Ergebnis der Methylimidbestimmung bestätigt. Das Stickstoffatom ist tertiär, monozyklisch gebunden und monomethyliert. Ueber das Ringsystem, in dem das Stickstoffatom sitzt, kann wohl auch keine Frage sein. Es ist bis jetzt noch kein Papaveraceen-Alkaloid bekannt, das nicht den Isochinolinring besäße und deshalb ist die Annahme berechtigt, daß auch das „Leitalkaloid" der Papaveraceen davon keine Ausnahme machen wird. Der Pyridinkern des Isochinolinringes muß hydriert sein, um die Bildung der Methinbase zu ermöglichen.

Die nächste, wichtigste Aufgabe war es, die Funktion der fünf Sauerstoffatome nachzuweisen. Methoxylgruppen konnten nach Zeisel nicht nachgewiesen werden, der Nachweis von Methylenoxydgruppen geschah auf verschiedene Weise. Beim Erhitzen von Protopin mit Wasser unter Druck war eine Lösung entstanden, die mit Natronlauge keine Fällung mehr gab, also scheinbar Phenolcharakter besaß, und die Reaktionen gab, die den Derivaten der Brenzkatechinreihe, den zweiwertigen Orthophenolen, eigentümlich sind. Diese Reaktionen werden durch die Annahme verständlich, daß sich die beiden Phenolgruppen durch Aufspaltung einer Oxymethylengruppe gebildet haben.

Einwandfreier konnten Methylenoxydgruppen nach der exakten Probe von Gaebel[1]) durch Trübung der Phloroglucin-Schwefelsäure nachgewiesen werden. Leider fehlt immer noch eine Methode zur quantitativen Bestimmung von Methylenoxydgruppen, die das Studium von neuen Alkaloiden sehr erleichtern würde. Aus dem starken Ausfall der Gaebel'schen Prüfung konnte man vielleicht schon auf mehr als eine Methylenoxydgruppe schließen. Ungefähr zur Gewißheit wurde diese Vermutung durch den Vergleich mit dem Alkaloid Kryptopin[2]). Kryptopin findet sich ebenfalls im Opium in geringer Menge, wird bei der Gewinnung der Alkaloide zusammen mit dem Protopin erhalten, krystallisiert hartnäckig mit diesem zusammen und kann nur schwer von ihm getrennt werden. Nach den pharmakologischen Untersuchungen von Hans Meyer[3]) gehört Kryptopin in die Protopingruppe. Alles dies läßt auf eine nahe chemische Verwandtschaft schließen. Vergleicht

---

[1]) Arch. d. Pharm. 248, 207 (1910).

[2]) Näheres über Kryptopin siehe im Anhang.

[3]) Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie 29, 438.

man die empirische Zusammensetzung des Protopins $C_{20}H_{19}NO_5$ mit der des Kryptopins $C_{21}H_{23}NO_5$, so findet sich, daß die Formel des letzteren ein Mehr von CH_4 aufweist. Nun haben aber Pictet und Kramers[1]) nachgewiesen, daß Kryptopin zwei Methoxylgruppen und eine Methylenoxydgruppe enthält. Lieferte nun Kryptopin ähnliche chemische Umsetzungen wie das Protopin, so war der Schluß gerechtfertigt, daß das Mehr von CH_4 im Kryptopin dadurch zustande kommt, daß eine Methylenoxydgruppe des Protopins durch zwei Methoxylgruppen ersetzt ist. Schließlich kommt man zu dem Rückschluß, daß im Protopin zwei Methylenoxydgruppen vorhanden sein müssen. In der Tat lieferte nun das Kryptopin analoge Körper wie das Protopin. Es ist wie dieses optisch inaktiv, enthält keine Phenolgruppe und keine alkoholische Hydroxylgruppe. Es soll aber, wie Pictet und Kramers schreiben, von naszierendem Wasserstoff nicht angegriffen werden. Sie haben mit Zinn und Salzsäure kein Reduktionsprodukt erhalten. Eigene Versuche ergaben, daß Kryptopin sich mit Natriumamalgam in saurer Lösung ebenso leicht reduzieren läßt, wie Protopin. Auch andere Reaktionen des Protopins, die unten näher erörtert werden, gab Kryptopin. Beim Erwärmen mit Benzoylchlorid wurde es gelbrot; wurde dieser Versuch mit dem neu dargestellten Hydrokryptopin angestellt, so blieb die Lösung farblos, es schied sich aber das Chlorid einer quartären Base aus, das mit Aether nicht ausgeschüttelt werden, mit Chlorammon aber ausgesalzen und aus Wasser umkrystallisiert werden konnte. Diese Tatsachen genügten, um die chemische Uebereinstimmung des Protopins und Kryptopins — abgesehen von den Methoxylgruppen — zu beweisen und daraus den Schluß über das Vorhandensein von zwei Methylenoxydgruppen in der Molekel des Protopins gerechtfertigt erscheinen zu lassen.

Dieser Vergleich mit dem Alkaloid Kryptopin, durch den die Funktion von vier Sauerstoffatomen aufgeklärt wurde, bedeutete in der Erkenntnis des Aufbaues des Protopins einen wesentlichen Schritt voran. Die bis jetzt ausgeführten Resultate lassen schon folgendes als feststehend ansehen: das Protopin wird in einem

```
            | H   H
           C|/    C
  CH3.N/  \C/  \\C.O\
       |     ||    |   >CH2
   H2C\   /C\  //C.O/
        C     C
        H2    H
```

---

[1]) Berichte 43, 1329 (1910).

seiner Teile vollständig dem Hydrastin gleichen. Es besitzt einen im Pyridinkern hydrierten Isochinolinring, der am Stickstoff eine Methylgruppe und eine Oxymethylengruppe als Seitenkette enthält. Die Stellung dieser Seitenkette muß noch bewiesen werden.

Dadurch wären 11 Kohlenstoffatome vom Protopin in ihrer Stellung schon bekannt, und es bleibt noch die Funktion von neun Kohlenstoffatomen aufzuklären. In Analogie zu allen anderen Opiumalkaloiden läßt sich nun annehmen, daß sich auch im Protopin ein — wie ich ihn zum Unterschied zu dem Benzolkern, der im Isochinolinring sitzt, nennen möchte — freier Benzolring befindet. Dieser Ring enthält die zweite Methylenoxydgruppe und ist durch ein Brückenkohlenstoffatom mit dem Isochinolinring verbunden, wie es ja in den einfachsten Fällen, zum Beispiel beim Papaverin und Laudanosin der Fall ist. Doch mußte noch untersucht werden, ob nicht außerdem eine zweite Bindung vom Benzolring zum Isochinolinring hinübergeht. Eine Bindung vom Benzolring zum Stickstoff, wie ihn das Corydalin und die Berberingruppe aufweist, ist nicht möglich, da das Stickstoffatom schon seine drei Valenzen abgesättigt hat. Es könnte aber noch ein Phenanthrenderivat, wie bei der Morphingruppe, vorliegen. Durch Oxydation sollte hierüber Aufklärung geschafft werden.

Oxydationsversuche, die beim Papaverin, Narkotin und Hydrastin so gute Erfolge gegeben hatten, so daß man die Molekel in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Teil zerlegt bekam, führten beim Protopin selbst zu keinem Ziel. Kaliumpermanganat in neutraler Lösung wirkte überhaupt nicht ein, und Salpetersäure verbrannte das Alkaloid bis zu Oxalsäure. Andere Versuche, den stickstofffreien Körper oder die tertiäre Anhydrobase zu oxydieren, scheiterten in der Hauptsache an der schlechten Ausbeute, die bei dem kostbaren Ausgangsmaterial natürlich die Versuche nicht fortsetzen ließ. Ein Erfolg aber wurde endlich errungen bei der Oxydation des Protopinmethins. Hier war ja der Pyridinkern des Isochinolinringes schon gesprengt, und man konnte hoffen, daß die beiden Seitenketten des Benzolkerns zur Karboxylgruppe oxydiert würden. Neben einem basischen Körper, der noch nicht in analysenreiner Form gewonnen werden konnte, wurde ein Säuregemisch erhalten, jedenfalls deuten die Barymbestimmung und die schlechte Krystallisationsfähigkeit auf mehrere Säuren. Durch fraktionierte Fällung der Baryumsalze konnte aus der Mutterlauge eine Säure in feinen Nädelchen herausgearbeitet werden, die sich schließlich als Hydrastsäure herausstellte:

```
              H
              C
HOOC.C ⁄  ═  C.O
                    ⟩CH2
HOOC.C  ＼  ═ C.O
              C
              H
```

Die Hydrastsäure kann sich wohl nur aus dem Isochinolinring gebildet haben. Es ist damit erstens die Stellung der Methylenoxydgruppe im Isochinolinring bewiesen, eine Stellung, die auch den anderen Papaveraceen-Alkaloiden für ihre Seitenketten zuerteilt worden ist. Andererseits ist dadurch festgestellt, daß kein Phenanthrenkern vorliegt, denn dieser hätte sich nicht so spalten können, daß zur Entstehung von Hydrastsäure Anlaß gegeben wäre.

Die Bildung der Hydrastsäure beweist also, daß der Benzolring sich mit dem Isochinolinring nur durch ein Kohlenstoffatom verknüpft hat. Das Formelbild des Protopins hätte nach dem Gesagten also folgendes Skelett:

```
                    H
                    C
             H.C ═     C.O
                            ⟩CH2
               C          C.O
           =C  ═     C.H
              H
             C  ⁄      C.H
    CH3.N          C  ═  C.O
                              ⟩CH2
     H2C          C       ═ C.O
             C          C
             H2         H
```

In dem freien Benzolring ist dabei die Stellung der Methylenoxydgruppe vorläufig so angenommen worden, wie sie den meisten anderen Opiumalkaloiden entspricht. An der Formel des Protopins $C_{20}H_{19}NO_5$ fehlt somit noch der Nachweis eines Sauerstoffatoms, eines Kohlenstoffatoms und zweier Wasserstoffatome.

Am wichtigsten schien es vor allem, die Funktion des fünften Sauerstoffatoms aufzuklären. Da das Protopin in Natronlauge nicht löslich ist, und seine Lösungen durch Eisenchlorid auch nicht gefärbt werden, so ist eine Phenolgruppe im Protopin nicht anzunehmen. Durch Acetylierungsversuche konnte keine alkoholische Hydroxylgruppe festgestellt werden.

Bei dem Versuche, eine Ketogruppe nachzuweisen, bildet sich weder ein Oxim, noch ein Hydrazon, noch ein Semikarbazon. Man kann nach meiner Meinung trotz aller dieser negativen Erfolge

von vornherein noch nicht von der Abwesenheit einer Ketogruppe reden. Um die Gründe anführen zu können, warum sich eine Karbonylgruppe nicht hat nachweisen lassen, mag hier schon vorweg genommen werden, daß durch die Umsetzungen, die das Reduktionsprodukt zeigte, indirekt eine Ketogruppe im Protopin bewiesen worden ist.

Es mußte sich also zuerst um die Frage handeln, in welcher Stellung diese Gruppe anzunehmen war. Daß sie sich im Benzolkern des Isochinolinringes befindet, ist, abgesehen von anderen Gründen, nicht möglich, da sich aus diesem Teile Hydrastsäure gebildet hatte. Sollte die Karbonylgruppe sich im Pyridinkern des Isochinolinringes befinden, so müßte sie dort eine Methylengruppe ersetzt haben und in Nachbarschaft zu einer zweiten Methylengruppe stehen. Nun läßt sich aber eine Atomgruppierung —$CO.CH_2$— leicht durch Nitrosierung nachweisen. Unter anderen haben von Miller und Rohde[1]) diese Reaktion zur Aufklärung der Konstitution des Cinchonins und Cinchotoxins benutzen können, ebenso Willstätter[2]) bei seinen Studien über Ketone der Tropingruppe. Bei der Einwirkung von Amylnitrit und Natriumäthylat auf Protopin bei verschiedenen Temperaturen konnte das Alkaloid unverändert zurückgewonnen werden. Wurde in eine wässerige Protopinlösung salpetrige Säure eingeleitet, so trübte sich die Lösung bald gelatinös und setzte schließlich einen weißen Niederschlag ab, der unerwarteterweise aus Protopinnitrat bestand. Da das Nitrat verhältnismäßig sehr schwer löslich in Wasser ist und kleine Mengen Salpetersäure sich aus den Stickoxydgasen bilden, so konnte durch Störung des Gleichgewichts fast alles Protopin als Nitrat ausfallen. Jedenfalls aber ist bewiesen, daß eine Ketogruppe mit ein oder zwei Methylengruppen in direkter Nachbarschaft nicht vorhanden ist, sie sich also auch nicht im Pyridinkern vorfinden kann. Daß sie sich im freien Benzolring befindet, wird man aus Analogie zu allen anderen Opiumalkaloiden kaum annehmen können. Es bleibt also der Karbonylgruppe nur das eine Kohlenstoffatom, das die Brücke zwischen den beiden Ringsystemen bildet. Die Umwandlung des Reduktionsproduktes in die quartäre Base, die bald zu besprechen sein wird, scheint besonders diese Stellung in der Nähe des Stickstoffatoms zu fordern. Auch aus den Beziehungen zu anderen verwandten Alkaloiden ist diese Stellung am wahrscheinlichsten, und zwar aus

---

[1]) Berichte 33, 3214 (1900).

[2]) Berichte 30, 2679 (1897).

folgendem Grunde: Wie aus der beigegebenen Tabelle zu ersehen ist, bildet beim Papaverin und Laudanosin eine CH_2-Gruppe die Brücke, beim Narkotin und Hydrastin dagegen eine Laktongruppe. Bei allen diesen Alkaloiden ist eine Spaltung in den stickstoffhaltigen und stickstofffreien Teil verhältnismäßig leicht gelungen, während Protopin denselben Eingriffen einen energischen Widerstand entgegengesetzt hat. Umgekehrt ist aber bei allen den Papaverinderivaten, die, wie es für das Protopin angenommen wird, eine Ketogruppe als Brücke besitzen, also beim Papaveraldin (I), der Papaverinsäure (II) und der Pyropapaverinsäure (III) eine

.OCH₃ .OCH₃ O=C N .OCH₃ .OCH₃ — I.

.OCH₃ .OCH₃ O=C N .COOH .COOH — II.

.OCH₃ .OCH₃ O=C N .COOH — III.

Spaltung bis jetzt nur mit Hilfe der Kalischmelze erreicht worden. Bei der Kalischmelze des Protopins spalten sich scheinbar die Methylenoxydgruppen auf und bilden sich Phenole, die noch nicht weiter untersucht wurden.

Aus der so festgelegten Stellung der Karbonylgruppe läßt sich nun vielleicht auch ersehen, warum sich diese Gruppe bis jetzt nicht hat nachweisen lassen. Im allgemeinen ist es ja hinlänglich bekannt, wie gerade aromatische Ketone dem Nachweis zum Teil einen großen Widerstand entgegensetzen. Hinderungen sterischer Art können hier die Veranlassung sein, von denen vielleicht eine beim Protopin zutreffen kann. So wirken orthoständige Methylgruppen hindernd auf die Bildung der Oxime und Hydrazone[1]). Da beim Protopin die Karbonylgruppe die Brücke zwischen den beiden Ringsystemen bildet, so steht in ihrer unmittelbaren Nähe eine Methylgruppe am Stickstoff und eine andere Methylgruppe

Papaveraldin: .OCH₃ .OCH₃ O=C N .OCH₃ .OCH₃

[1]) Baum, Berichte 28, 3207 (1895).

möchte ich noch im freien Benzolring annehmen, worauf später noch hingewiesen wird. Die Annahme, daß die beiden Methylgruppen eine sterische Hinderung bedingen könnten, ist um so wahrscheinlicher, als das sonst ähnlich konstituierte Papaveraldin, bei dem die beiden Methylgruppen im Vergleich zum Protopin fehlen, fähig ist, eine Phenylhydrazin- und eine Hydroxylaminverbindung einzugehen. Vielleicht könnte man dazu anführen, daß sogar im Tetramethyldiaminobenzaldehyd[1]) die Ketogruppe weder durch Oxim- noch durch Hydrazonbildung nachzuweisen ist.

CHO

$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > N \cdot C_6H_3$

N

CH_3 CH_3

Schließlich ist es ja bekannt, daß zur Bildung von Ketoximen oft 8—10 Stunden auf 160—180° erhitzt werden muß, oder daß man bei Zimmertemperatur wochenlang auf die Beendigung der Umsetzung warten kann, ebenso wie bei den Semikarbazonen die Dauer der Reaktion zwischen einigen Minuten und vier bis fünf Tagen, ja bis zu mehreren Wochen schwankt. Mannich[2]) berichtet über einen Fall, wo weder ein Oxim, noch ein Semikarbazon darstellbar war, aber eine Amidoguanidinverbindung erhalten wurde. Protopin reagierte jedoch auch mit Amidoguanidinchlorhydrat nicht. Wenn man nach dem Gesagten nicht von der Abwesenheit der Ketogruppe sprechen kann, so sollen nochmals die Versuche wiederholt werden, um durch Modifizierung der Methoden vielleicht zu einem günstigen Resultat zu gelangen. Denn die Untersuchung des Reduktionsproduktes des Protopins, auf dessen Beschreibung jetzt einzugehen sein wird, hat Resultate ergeben, die für das Protopin eine Ketogruppe verlangen.

Die Reduktion des Protopins wurde mit Palladiumhydrosol und Wasserstoff nach Paal versucht, ohne zu einem Resultat zu gelangen. Weder Erhöhung des Druckes, der Temperatur und starkes andauerndes Schütteln veränderten das Protopin, während andere Alkaloide, wie Morphin und Berberin, nach gleicher Methode behandelt, leicht hydriert wurden. Eine Reduktion mit Zink und Salzsäure lieferte nur geringe Mengen Hydroprotopin, dafür aber

---

[1]) Sachs und Appenzeller, Berichte 41, 99 (1908).

[2]) Berichte 40, 158 (1907).

10% eines Chlorides einer quartären Base, die mit Benzoylchlorid später direkt aus dem Hydroprotopin dargestellt werden konnte. Fast quantitativ verlief die Reduktion aber durch Einwirkung von Natriumamalgam in saurer Lösung. Die erhaltenen Krystalle entsprachen der Formel $C_{20}H_{21}NO_5$, hatten also bei der Reduktion zwei Wasserstoffatome aufgenommen. Als dieses, Hydroprotopin genannte, Reduktionsprodukt auf Hydroxylgruppen geprüft werden sollte, ergaben sich ganz unerwartete Resultate. Erhitzt man reines Protopin mit Benzoylchlorid, so färbt sich die Lösung intensiv gelbrot, erhitzt man dagegen Hydroprotopin ebenfalls mit Benzoylchlorid, so bleibt die Lösung farblos, und es entsteht das Chlorid einer quartären Base, gemischt mit einem Körper, der noch den Benzoylrest addiert enthält. Dieses Additionsprodukt läßt sich nicht trennen von dem anderen Körper, es läßt sich aber durch Erhitzen mit Salzsäure der Benzoylrest ganz abspalten, wobei dann das reine Chlorid einer quartären Base entsteht.

In der elementaren Zusammensetzung unterschied sich diese quartäre Base vom Hydroprotopin durch einen Mindergehalt von H_2O. Da sich Hydroprotopin mit Essigsäureanhydrid ebenfalls zu einem Additionsprodukt vereinigte, das auch zum Teil sofort unter Wasseraustritt quartäre Natur annahm, so lag die Wahrscheinlichkeit nahe, daß im Hydroprotopin eine Hydroxylgruppe vorhanden war, die zuerst benzoyliert oder acetyliert wurde, wobei sich aber bald unter Aufnahme von einer Molekel Wasser aus dem Komplex des Hydroprotopins Benzoesäure oder Essigsäure wieder abspaltete. Die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe wurde zur Gewißheit dadurch, daß auch Phenylisocyanat sehr lebhaft mit Hydroprotopin reagierte, was ohne Hydroxylgruppe schlecht zu erklären wäre. Da bei dieser Reaktion sich ebenfalls eine Molekel Wasser abspaltet, so bildet sich nebenbei Kohlensäure und Carbanilid. Um aus dem Reaktionsgemisch den basischen Körper vom Diphenylharnstoff zu trennen, wurde mit Salzsäure warm ausgezogen; dabei spaltet sich aber das gebildete Urethan schon und es entsteht das Chlorid derselben quartären Base, die auch bei der Einwirkung von Benzoylchlorid erhalten war und die sich übrigens auch zum Teil beim längeren Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure bildete.

Die Reaktion des Hydroprotopins mit Phenylisocyanat kann man sich durch folgende Gleichungen veranschaulichen:

$$\underset{\text{Hydroprotopin}}{C_{20}H_{20}NO_4.OH} + \underset{\text{Phenylisocyanat}}{CONC_6H_5} = C_{20}H_{20}NO_4.OCONHC_6H_5$$

$$2\,C_{20}H_{20}NO_4.OCONHC_6H_5 + 2\,HCl =$$
$$2\,C_{20}H_{19}NO_4.HCl + H_2O + CO_2 + CO.(NHC_6H_5)_2.$$

Chlorid der quartären Base — sym. Diphenylharnstoff

War dadurch die Gegenwart einer Hydroxylgruppe im Hydroprotopin bewiesen, so war andererseits auch sicher, daß die OH-Gruppe sich erst bei der Reduktion aus dem Protopin gebildet hatte, denn alle die erwähnten Reaktionen traten beim Protopin nicht ein. Bei der Reduktion kann sich aber die Hydroxylgruppe wohl nur aus einer Ketogruppe gebildet haben, deren Existenz in der Protopinmolekel mithin angenommen werden muß, trotzdem sie, wie oben erwähnt, noch nicht direkt nachgewiesen werden konnte.

Wie läßt sich nun unter Annahme der Existenz einer Hydroxylgruppe im Hydroprotopin die Bildung der quartären Base erklären? Dazu mag erst noch berichtet werden, daß sich das Chlorid der quartären Base mit Natronlauge in der Kälte nicht verändert, daß es aber bei längerem Kochen mit alkoholischem Natron eine tertiäre Base liefert, die sich vom Hydroprotopin auch durch einen Mindergehalt von H_2O unterscheidet und aus dem Chlorid der quartären Base durch Abspaltung von Salzsäure entstanden ist. Sie soll vorläufig als tertiäre Anhydrobase des Hydroprotopins bezeichnet werden.

Da die Methylenoxydgruppen in den beiden Anhydrokörpern noch intakt sind, kann sich nur das fünfte Sauerstoffatom, also die Hydroxylgruppe des Hydroprotopins, an der Abspaltung des Wassers beteiligt haben. Wie dies des näheren zu deuten ist, soll an dem Beispiel der Einwirkung des Benzoylchlorids auf Hydroprotopin, das am besten praktisch durchforscht ist, erklärt werden.

```
       |                          |                           |  ..........
   H.C.OH               H.C.O.C6H5CO              H.C.|OC6H5CO
       |                          |                           |
       C.H      →      H\         C.H      →      H\          C.|H        →
CH3.N/  \             Cl->N/  \                   Cl->N/  \ ..........
    |                 CH3/  |                     CH3/  |
Hydroprotopin.                I.                          II.

       |                  |                       |
     H2C                H2C                     H.C
       |                  |                       ||
       C       →          C         →             C
Cl                 OH                 ←
CH3>N=/ \     ←    CH3>N=/ \               CH3.N/ \
     |                  |                      |
    III.                                      IV.
```

Zuerst wird sich Benzoylchlorid unter Austritt von HCl an die Hydroxylgruppe addieren. Die dabei freiwerdende Salzsäure tritt natürlich an den Stickstoff und bildet so das Chlorid eines benzoylierten Hydroprotopins (Formel I). Dieses Additionsprodukt scheint aber nicht beständig zu sein, denn der Benzoylrest spaltet sich zum Teil sofort wieder ab. Beim Verseifen des rohen Additionsproduktes wurde höchstens ein Drittel der theoretisch berechneten Benzoesäure zurückgewonnen. Der Benzoylrest tritt voraussichtlich mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms als Benzoesäure aus (II). Die dabei freiwerdenden Valenzen bilden nun keine Doppelbindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen, sondern diese geht vom Kohlenstoff zum Stickstoff und ein Wasserstoffatom wandert an den Brückenkohlenstoff, der damit eine Methylengruppe bildet. Es entsteht so ein Chlorid einer quartären Base (III).

Durch Einwirkung von Natronlauge wird das Chlorid der quartären Base nicht in die Ammoniumbase verwandelt, aber beim Kochen mit alkoholischem Kali spaltet sich eine Molekel Salzsäure ab, und die doppelte Bindung wandert zwischen die beiden Kohlenstoffatome, wodurch das Stickstoffatom wieder tertiär wird (IV).

Die Formel II zeigt, daß beim Abspalten des Benzoylrestes das Chlorid der tertiären Anhydrobase eigentlich als Zwischenprodukt auftreten könnte, aber dadurch, daß sich die Doppelbindung nach dem Stickstoff hin orientiert, wird die Base quartär. Immerhin lag nach Aufstellung der Formeln der Gedanke nahe, ob die tertiäre Base sich wieder zurück in die quartäre würde verwandeln lassen. Zuerst bildet sich mit einer Säure allerdings das Salz der tertiären Base, aber beim längeren Erwärmen, z. B. mit Salzsäure, bildet sich das Chlorid der quartären Base zurück nach folgendem Schema:

$$\ddot{C}:\dot{C}.\dot{N}.R \rightleftarrows \ddot{C}:\dot{C}.\underset{H\;\;Cl}{\overset{\cdot}{N}}.R \rightleftarrows \underset{\dot{H}}{\ddot{C}}.C:\underset{\dot{Cl}}{\dot{N}}.R$$

Decker und Klauser[1]) drücken dies so aus: „Die doppelte Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen und die additiven Valenzen des nur dreifach gebundenen Stickstoffs bilden ein konjugiertes System von Restvalenzen.“ Ueberhaupt hat die ganze Umwandlung der quartären Base in die tertiäre und umgekehrt gewisse Aehnlichkeit mit den von den erwähnten Autoren studierten Papaveriniumbasen, wenn auch beim Hydroprotopin durch die

---

[1]) Berichte 37, 520 (1904).

Hydroxylgruppe die erste Phase der Reaktion anders verläuft. Bei diesen Papaveriniumbasen wandelt sich die Ammoniumbase (I) über die Carbinolbase (II) in das N-Methylisopapaverin (III):

.OCH_3
H_2C .OCH_3
OH
CH_3 >N .OCH_3
.OCH_3
I.

.OCH_3
H_2C .OCH_3
OH
CH_3N .OCH_3
.OCH_3
II.

.OCH_3
H.C .OCH_3
CH_3N .OCH_3
.OCH_3
III.

Daß in der tertiären Anhydrobase der Stickstoff sich in seinen Bindungen gegenüber dem Protopin nicht verändert hatte, konnte durch den H o f m a n n'schen Abbau dieser Base bewiesen werden, das daraus dargestellte Jodmethylat lieferte eine in schönen, derben Nadeln krystallisierende Methinbase $C_{21}H_{21}NO_4$, diese wieder lieferte ein Jodmethylat, das sich aber beim Kochen mit Natronlauge fast gar nicht spalten ließ. Dagegen konnte die mit Dimethylsulfat methylierte Methinbase unter Aminbasenentwickelung in eine stickstofffreie Substanz gespalten werden.

Nachdem das fünfte Sauerstoffatom seine Stellung im Aufbau des Protopins gefunden hatte, fehlte von der Bruttoformel nur noch ein Kohlenstoffatom und zwei Wasserstoffatome. Von diesen Atomen kann man bis jetzt nur aussagen, daß sie sich nicht im Isochinolinkern befinden, deshalb also wohl im freien Benzolring stehen werden. Aus Analogie zu anderen verwandten Alkaloiden sollen sie vorläufig als Methylgruppe an den Benzolring angefügt werden. Diese Methylgruppe als Seitenkette ist natürlich noch ganz hypothetisch, ihre Annahme ist nicht ganz von der Hand zu weisen, weil Corydalin z. B. in seiner Seitenkette eine Methylgruppe enthält. Sie wird sich beweisen lassen, wenn es gelingt, aus dem freien Benzolring bei der Oxydation eine Säure zu erhalten. Für die Stellung dieser Methylgruppe wird das Kohlenstoffatom

angenommen, das sich zwischen der „Brücke“ und der Methylenoxydgruppe befindet, weil dieses Kohlenstoffatom für eine Seitenkette bevorzugt zu sein scheint. Hier steht die Laktongruppe beim Narkotin und Hydrastin, hier die Karboxylgruppe beim Narcein, von hier geht die Bindung zum Stickstoff bei den Berberinalkaloiden und hier entsteht der Phenanthrenkern der Morphingruppe.

Wenn auch die Arbeiten über die chemische Konstitution des Protopins noch nicht so viel Ergebnisse gezeitigt haben, daß man eine in allen Teilen festgelegte Formel für Protopin aufstellen könnte, so sind doch immerhin so viel Resultate vorhanden, daß man sich ein Bild von der Konstitution wird vorläufig entwerfen können. Dieses Formelbild, dessen Entwickelung in seinen einzelnen Stadien hat verfolgt werden können, soll — allerdings mit allem Vorbehalt — nochmals vollständig aufgeführt werden:

```
                    C.H
            H.C ═══/   \── C.O
                                  \
               C|          ||      >CH2
                |          ||C.O  /
     O=C ──/   ══\    ──/
                 H   C.CH3
           |C/      C.H
 CH3.N ──/    \── C ──/   ══\ C.O
     |             ||          |       \
     |             ||          |        >CH2
  H2C|    \── C ──/   \══   C.O  /
       CH2          C.H
```

In diesem Formelbild bedarf noch eine Tatsache ihrer Erläuterung. Es befindet sich in Nachbarschaft zur Karbonylgruppe im Isochinolinring ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und Protopin ist inaktiv. Bei dieser Sachlage wird man zuerst gewillt sein anzunehmen, daß es sich beim Protopin um Racemie handelt. Bei der Darstellung des Alkaloides durch wochenlanges Erwärmen mit Alkohol, lag immerhin die Gefahr nahe, daß das Protopin in der Pflanze a priori vielleicht gar nicht in racemischer Form vorliegt, sondern sich erst bei diesem langen Erhitzen racemisiert. Um dies nachzuweisen, wurde in einem Falle aus dem getrockneten Wurzelpulver das Alkaloid durch Perkolation, also auf kaltem Wege dargestellt, aber auch hierbei konnte in keinem Falle eine optische Aktivität bemerkt werden.

Es wird wohl auch aussichtslos sein, eine Spaltung des Protopins in seine optischen Komponenten versuchen zu wollen. Denn es ist kaum anzunehmen, daß das Protopin allein in der angegebenen Formel reagieren kann, sondern wahrscheinlich, daß die Ketoform sich in die Enolform umwandeln wird. Mit der Möglichkeit dieser

tautomeren Umlagerung scheint das ganze Formelbild erst recht verständlich, und verschiedene Reaktionen des Protopins lassen sich vorläufig nur auf die Bildung einer Enolform zurückführen, so vor allem die Bildung des gelbgefärbten Körpers quartärer Natur, der sich beim Erhitzen von Protopin mit Benzoylchlorid bildet. Beim längeren Erwärmen von Protopin mit Dimethylsulfat entsteht eine Flüssigkeit, die stark saure Reaktion zeigt. Auch dieses läßt sich mit einer Karbonylgruppe wohl kaum erklären. Zudem sieht es öfters so aus, als ob Protopin nicht immer aus seinen Lösungen mit Natronlauge sofort ausfällt. Alle diese Reaktionen sind noch nicht genügend geklärt, das weitere Studium des Protopins wird auch hier besonders einzusetzen haben.

Schließlich gehört hierher noch der Unterschied, der zwischen den beiden Krystallformen des Protopins zu herrschen scheint. Die Angaben, die frühere Autoren über die Farbreaktionen des Alkaloids gemacht haben, weichen merkwürdig voneinander ab, wie aus der oben gegebenen Zusammenstellung ersichtlich ist (S. 595).

Bei der Nachprüfung dieser Unterschiede konnte nun zum ersten Mal festgestellt werden, daß die monoklinen Prismen des Protopins und die Warzen ganz verschiedene, wohl auseinander zu haltende Färbungen gaben.

Die *Prismen* färbten sich durch

1. konzentrierte Schwefelsäure: gelb, schnell über rein blau in rotviolett, später vom Rande her grün.

2. Fröhde's Reagens: vorübergehend gelb-olivfarben, schnell schmutzig violett, über grün in rein blau, später vom Rande her grün.

Die *Warzen* färbten sich durch

1. konzentrierte Schwefelsäure: intensiv gelb, über grün, schmutzig rotbraun in reines rotbraun, später vom Rande her grün.

2. Fröhde's Reagens: vorübergehend gelb-olivfarben, sehr bald rein violett, später vom Rande her grün.

Am typischsten sind also die Färbungen mit Fröhde; abgesehen von den Uebergangsfarben, werden die Prismen rein blau und die Warzen rein violett. Mit sehr wenig Substanz und viel des Reagenses bleiben diese, wie ich sie nennen möchte, typischen Färbungen über eine Viertelstunde bestehen. Trotzdem die Untersuchungen so viele Male immer mit demselben Erfolg ausgeführt wurden, und frisches Reagens verwendet wurde, sollte doch jeder subjektive Fehler ausgeschlossen werden. Wurde genau 1 dg

von beiden Formen abgewogen, und mit je 1 ccm des Färbereagenses vermischt, so traten auch hier bei gleicher Konzentration die beiden typischen Färbungen auf. Es lag nun der Gedanke nahe, da die Prismen ja vorübergehend auch die Violettfärbung zeigten, die die Warzen als Hauptfarbe annahmen, daß diese Violettfärbung vielleicht auf einen, wenn auch kleinen Gehalt an einem fremden Alkaloide, das mit Fröhde violett wird, zurückzuführen sei. Ich möchte dabei an den Fall der Papaverinfärbung erinnern. Als charakteristische Reaktion dieses Alkaloids wurde die tief blauviolette Färbung angesehen, die es mit konzentrierter Schwefelsäure lieferte. Als man gelernt hatte, Papaverin synthetisch darzustellen, gab dieses Produkt die Färbung nicht, und es gelang schließlich Pictet und Kramers[1]) aus dem Handelspapaverin durch sorgfältige Reinigung nicht weniger als 4% einer anderen Base, und zwar Kryptopin, das die Violettfärbung mit Schwefelsäure intensiv gab, zu gewinnen. Diese Vermutung auf Protopin angewandt, ließ sich jedoch nicht aufrecht erhalten. Wie das schon früher beobachtet wurde, kann man die beiden Krystallformen ineinander umwandeln. Die Prismen werden am besten aus einer Chloroform-Alkohol-Mischung erhalten, die Warzen bilden sich nach dem Ausschütteln aus dem Aether. Es wurden z. B. Prismen, die mit Fröhde die typische Blaufärbung gaben, in Salzsäure gelöst und alkalisch ausgeäthert. Die so erhaltenen Warzen zeigten Violettfärbung, in Chloroform-Alkohol gelöst, gaben sie wieder Prismen und diese kamen aus Essigäther in beiden Formen heraus, die jede ihre typische Reaktion zeigte. Wurden die beiden Formen fein pulverisiert, längere Zeit im Trockenschrank erwärmt, so änderten sich die Färbungen nicht, also kann ein Einschluß von Lösungsmitteln die Verschiedenheit auch nicht bedingen. Da sowohl die Krystalle als auch die Warzen den gleichen Schmelzpunkt 207° auch beim Mischen zeigen und die Elementaranalyse denselben Wert liefert, kann die chemische Zusammensetzung nicht verschieden sein, wohl aber die Struktur. Wenn nämlich beide Formen auf dem Platinblech bis gerade zum Schmelzen erhitzt werden, so zeigen nach dem Erstarren die früheren Prismen ihre Blaufärbung, die Warzen haben aber ihre dauernde Violettfärbung verloren und zeigen nun die typische Färbung der Prismen. Es sieht also so aus, als ob nach der Krystallisation aus Lösungen Protopin in zwei verschiedenen Formen existiert, während aus dem Schmelzfluß nur eine Form auskrystallisiert.

[1]) Berichte 43, 1329 (1910).

C. Experimentelles.

I. Darstellung und Reinigung des Protopins.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung des Alkaloids diente ausschließlich Dicentra spectabilis, zuerst aus Kulturen, die Herr Professor Gadamer sich hatte anlegen lassen, später wurde die Droge von der Firma Hage & Schmidt in Erfurt und von einer hiesigen Gärtnerei geliefert.

Dicentra spectabilis, vielfach auch Dielytra spectabilis[1]) genannt, ist ein aus China und Japan stammender, jetzt in Deutschland allgemein angepflanzter und beliebter Zierstrauch. Er wird etwas über $^{1}/_{2}$ m hoch und seine Blüten stehen in einseitswendigen, nickenden Trauben. Die Blüten sind zweifarbig und erinnern in ihrer Gestalt an Herzen, weshalb der Strauch den deutschen Namen Herzblume führt.

Um zunächst einen Ueberblick zu haben, in welchem Teil der Pflanze und zu welcher Jahreszeit sich die größte Menge Alkaloid vorfände, wurde erstens eine im Oktober ausgegrabene Wurzel, zweitens etwas nach der Blütezeit gesammeltes Kraut, drittens etwas während der Blütezeit gesammeltes Kraut untersucht. Die gut pulverisierten Drogen wurden mit 96%igem Alkohol im Dampfbade so oft heiß extrahiert, bis die Flüssigkeit farblos war. Die vereinigten Flüssigkeiten wurden eingeengt, um den Alkohol zu vertreiben, filtriert, Aether zugesetzt und nach dem Alkalisieren mit Aether ausgeschüttelt. Bei den drei Versuchen bildeten sich nach dem Abdunsten des Aethers die typischen warzenförmigen Krystalle des Protopins neben etwas harzigem Rückstand. Das Alkaloid war also in der ganzen Pflanze verteilt, doch war die Ausbeute aus der Wurzel entschieden eine bessere. Bei der Verarbeitung der Wurzel setzten sich beim Abkühlen der alkoholischen Lösung größere Krystalle ab, sie gaben keine Alkaloidreaktion, entwickelten beim Verbrennen Karamelgeruch, reduzierten Fehling'sche Lösung nicht, taten dies aber nach Invertierung mit Schwefelsäure und wurden nach dem Umkrystallisieren durch das spezifische Drehungsvermögen als Rohrzucker erkannt.

Die aus Erfurt gelieferten Wurzelknollen hatten schon zahlreiche Keime angesetzt, die getrennt extrahiert wurden. 300 g getrocknete Keime ergaben 2,4 g Rohalkaloide, also 0,65%. Auch diese bestanden in der Hauptsache aus Protopin.

---

[1]) Der seit de Candolle gebräuchliche Name Dielytra ist auf einen Druckfehler für Dicentra zurückzuführen; siehe dazu Pfeiffer, Bot. Zeit. 1857, 1641.

In der Folge wurden nur noch die Wurzeln als Ausgangsmaterial benutzt. Nachdem sie naß von Erde gereinigt waren, wurden sie grob zerschnitten und getrocknet. Der trockene, grob gepulverte Rückstand betrug etwa 22—24% der feuchten Droge. Im Extraktionsapparat wurde das Pulver, das vorher gut mit Alkohol durchfeuchtet war, mit Alkoholdämpfen etwa 10—14 Tage extrahiert. Das auf diese Weise erhaltene dickflüssige Extrakt wurde im Dampftopf mit viel Wasser, das mit Schwefelsäure angesäuert war, erwärmt, um die letzten Spuren von Alkohol zu entfernen. Nach dem Erkalten wurde die dunkle, über dem Extrakt stehende wässerige Lösung abfiltriert. Das Extrakt wurde noch vielmals mit saurem Wasser ausgezogen, bis sich beim Ausschütteln kein Alkaloidrückstand mehr zeigte. Zuletzt wurde das Extrakt meist erst in wenig Alkohol gelöst, dazu unter Umrühren das Wasser zugegossen und das Ganze bis zum Verschwinden des Alkohols erwärmt. Dadurch wurde das Extrakt mehr aufgelockert, und die Alkaloide gingen schneller in Lösung.

Die filtrierten, dunkel gefärbten wässerigen Flüssigkeiten wurden in kleinen Portionen mit Aether durchgeschüttelt und dann Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion zugegeben. Das weitere Ausschütteln der so in Freiheit gesetzten Alkaloide muß zuerst mit nicht zu wenig Aether und sehr rasch geschehen. Besonders in den ersten Ausschüttelungen krystallisiert Protopin, weil die Lösung zu konzentriert ist, ziemlich schnell aus. Das einmal ausgeschiedene Protopin ist aber schwer wieder in Lösung zu bringen und schlecht von den Wandungen des Scheidetrichters zu entfernen. Ferner muß man die wässerigen Auszüge des Extraktes ziemlich verdünnt anwenden, was die Arbeit sehr erschwert. Es bilden sich sonst beim Schütteln Emulsionen und der Aether kann nicht schnell genug abgelassen werden. Kommt solch ein Fall vor, so ist es das beste, man säuert schnell wieder an, wobei sich das Alkaloid, solange es amorph ist, schnell löst; dann kann man die Flüssigkeit verdünnen und wieder alkalisch ausschütteln. Wenn der Aether nichts mehr aufzunehmen schien, wurde weiter mit Chloroform bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt. Die vom Alkaloid befreiten Flüssigkeiten wurden zum Teil auch sauer mit Aether ausgeschüttelt. Es geht dabei eine Säure in den Aether, die aber vorläufig nicht weiter untersucht wurde, weil dies nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehörte.

Die ersten bei dieser Ausschüttelung erhaltenen Aethermengen wurden mehrere Tage ruhig stehen gelassen. Es schied sich dabei Protopin in beiden Formen, in kleinen Prismen und

in Warzen ziemlich bald aus, und zwar war das Alkaloid nach dem Waschen mit Aether so rein, daß es nur einmal umkrystallisiert zu werden brauchte. Die Mutterlaugen hiervon und die anderen Aethermengen wurden durch Abdampfen vom Aether befreit. Dabei scheidet sich Protopin urplötzlich in seiner ganzen Menge als krystallinisches Pulver aus. Das aus Aether- und Chloroformrückständen erhaltene Rohalkaloid betrug meist 1% des trockenen Ausgangsmaterials.

Zur Reinigung wurde es in Chloroform gelöst und etwa das gleiche Volumen Alkohol zugesetzt. Bei richtiger Konzentration in einer mit einem Uhrglas bedeckten Schale scheiden sich hier sehr schöne monokline Krystalle aus. Die warzenförmigen Gebilde wurden immer aus Chloroform-Alkohol in Einzelkrystalle verwandelt. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren wurde so das Protopin in ganz farblosen Krystallen erhalten, die bei 207° schmolzen. Es war nicht schwer, diesen Punkt bald zu erreichen, auch das aus Aether erhaltene Rohalkaloid schmolz schon bei 204—205°.

Die rotbraunen Mutterlaugen aus den Chloroform-Alkohol-Krystallisationen haben nach dem Abdunsten ein festes, dunkles Extrakt ergeben. Dieses enthält noch reichliche Mengen Protopin, das vielleicht durch andere Alkaloide am Krystallisieren verhindert worden ist. Diese Extrakte werden aufgehoben, um später bearbeitet zu werden. Erst wenn die Hauptaufgabe, die Erforschung der chemischen Konstitution des Protopins, erledigt ist, kann an die weniger wichtige Frage, welche anderen Alkaloide in der Dicentra spectabilis vorhanden sind, herangegangen werden. Die Aussicht, noch andere Alkaloide nachzuweisen, ist sehr wahrscheinlich, da in den anderen, schon untersuchten Dicentra-Arten überall mehrere Alkaloide nachgewiesen sind.

II. Physikalische Eigenschaften der freien Base und ihre Formel.

Die in der Literatur gemachten Angaben über die Eigenschaft der freien Base konnten bestätigt werden. Ueber den Unterschied der monoklinen Prismen gegenüber den Warzen, besonders was die Farbreaktionen anbetrifft, ist schon im theoretischen Teil berichtet worden. Die Prismen werden leicht erhalten bei langsamer Krystallisation aus einer Mischung von Chloroform und Alkohol zu gleichen Teilen, die Warzen entstehen am besten beim Ausschütteln mit Aether und langsamer Verdunstung des Lösungsmittels. Oefters kommen beide Formen aus demselben Lösungsmittel heraus, so bei Essigester. Es soll beim weiteren Studium

des Protopins versucht werden, ob die beiden Formen sich auch bei gewissen chemischen Umsetzungen verschieden verhalten.

Salze des Protopins sind in der Literatur reichlich beschrieben worden; es lag kein Bedürfnis vor, noch neue Salze darzustellen und zu beschreiben.

Die empirische Formel wurde durch Verbrennungen nachkontrolliert und dabei folgende Resultate erhalten:

0,2104 g lieferten 0,5296 g CO_2 und 0,1054 g H_2O.
0,2122 g lieferten 0,5250 g CO_2 und 0,0985 g H_2O.
0,1964 g lieferten 0,4894 g CO_2 und 0,0972 g H_2O.

	Gefunden:			Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5$ = 353,16:
C	68,6	67,5	68,0	68,0%
H	5,6	5,2	5,4	5,4%

III. Nachweis einzelner Atomgruppen.

a) Die Funktion der Sauerstoffatome.

Die empirische Formel des Protopins weist fünf Sauerstoffatome auf. Bis jetzt war nur bekannt, daß keine Methoxylgruppen und mindestens eine Oxymethylengruppe vorhanden waren.

1. Prüfung auf Hydroxylgruppen.

Protopin löst sich nicht in wässerigen Laugen, deshalb war wohl die Anwesenheit einer phenolischen Hydroxylgruppe ausgeschlossen. Auch gab Protopin mit Eisenchlorid keinerlei Färbung.

Ebenso war die Gegenwart einer alkoholischen Hydroxylgruppe ausgeschlossen, da die Acetylierungsversuche negativ verliefen:

1 g Protopin wurde mit 10 g Essigsäureanhydrid und 1 g wasserfreiem Natriumacetat eine halbe Stunde auf dem Drahtnetze im Sieden gehalten. Die Lösung färbte sich bald dunkler und war nachher schwarz. Nach dem Erhitzen wurde das Ganze in kaltes Wasser gegossen, wobei sich nichts ausschied. Nach Zerstörung des Anhydrids nahm der Aether einen rotbraunen Stoff auf. Nach dem Abdampfen des Aethers blieb eine dunkle, harzige Substanz, die keine basischen Eigenschaften mehr besaß und aus der sich kein zur weiteren Untersuchung einladendes Produkt gewinnen ließ.

Um eine solche eingreifende Zerstörung der Molekel zu verhindern, wurde derselbe Versuch wiederholt, aber nur auf dem Wasserbad zwei Stunden erhitzt. Dabei wurde Protopin fast gar nicht angegriffen und nahezu quantitativ wiedergewonnen.

2. *Prüfung auf Methoxylgruppen.*

Die schon von anderen bewiesene Abwesenheit von Methoxylgruppen wurde nochmals nachgeprüft und konnte bestätigt werden. Die Untersuchung wurde mit der Prüfung auf eine Methylimidgruppe nach dem Verfahren von Herzig und Meyer kombiniert. Die vorgelegte Silbernitratlösung wurde nicht im geringsten getrübt.

3. *Prüfung auf Methylenoxydgruppen.*

Gaebel[1]) hat mit seiner einfachen, von ihm ausgearbeiteten Methode schon im Protopin den Nachweis mindestens einer Methylenoxydgruppe erbracht. Eine Nachprüfung ergab, daß nach dem Auflösen des Alkaloides in der Phloroglucin-Schwefelsäure nach Zusatz von weiterer Schwefelsäure sofort die Lösung rot wurde und ein Niederschlag eintrat, während beim Erhitzen im Wasserbade der Phloroglucidniederschlag sich in dicken Flocken absetzte. Einige Abbauprodukte des Protopins wurden ebenfalls im Laufe der Untersuchung auf Methylenoxydgruppen, und zwar auch mit positivem Erfolg geprüft: das methylschwefelsaure Methylprotopin, das Reduktionsprodukt, die quartäre und tertiäre Anhydrobase.

Auch im Laufe eines anderen Versuches stellte sich die Anwesenheit einer Methylenoxydgruppe als wahrscheinlich heraus. Analog der Spaltung des Narkotins durch Erhitzen mit Wasser auf 140°, wobei sich Opiansäure und Hydrokotarnin bilden, sollte dieselbe Einwirkung beim Protopin versucht werden. 0,3 g Protopin wurden mit der berechneten Menge Zehntel-Normal-Schwefelsäure und 60 ccm Wasser 9 Stunden im Bombenrohr auf 140—160° erhitzt. Es hatte sich reichlich Kohle abgeschieden, die davon abfiltrierte gelbbraune Flüssigkeit gab mit Natronlauge eine dunklere Färbung, aber keine Trübung mehr. Daß das hier vorliegende Phenol zur Reihe des Brenzkatechins, also der zweiwertigen Orthophenole gehörte, zeigten folgende Reaktionen: Eisenchlorid gab eine Grünfärbung, die spektroskopisch der Brenzkatechinreaktion entsprach, auf Zusatz von Natriumbikarbonat wurde die Lösung violettrot. Ammoniummolybdat bewirkte eine rotbraune Fällung[2]). Diese typischen Brenzkatechinreaktionen deuten auf eine Aufspaltung der Methylenoxydgruppe hin.

Durch den Vergleich mit dem Alkaloid Kryptopin ist es zur Gewißheit geworden, wie es im theoretischen Teil näher beschrieben wurde, daß sich zwei Methylenoxydgruppen im Protopin befinden.

---

[1]) Arch. d. Pharm. 248, 207 (1910).

[2]) Stahl, Berichte 25, 1600 (1892).

4. *Prüfung auf Karbonylgruppen.*

Zum Nachweis einer Ketogruppe wurde zuerst die Oximierung versucht. Hydroxylaminchlorhydrat mit Baryumkarbonat[1]), andererseits mit Natriumhydroxyd[2]) in berechneten Mengen veränderte Protopin nicht. Bei den Versuchen mit Phenylhydrazin wurde das salzsaure Salz mit Protopin und Natriumacetat längere Zeit stehen gelassen, ohne daß eine Veränderung eintrat. Danach wurde dieselbe Mischung mehrere Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, wobei aber nur unverändertes Protopin wiedergefunden wurde. Ebenso erging es, als Protopin mit Phenylhydrazin ohne Lösungsmittel[3]) auf etwa 200° erhitzt wurde und nachher nach Zugabe von Eisessig noch stehen gelassen wurde. Hier erschwerte den Nachweis das entstandene Acetylphenylhydrazin.

Da auch mit Semicarbacidchlorhydrat und mit Amidoguanidinchlorhydrat keine Einwirkung auf Protopin beobachtet wurde, durch die Resultate der Reduktion aber eine Ketogruppe im Protopin bewiesen worden ist, so müssen die Versuche unter veränderten Bedingungen, vor allem unter längerer Einwirkung wiederholt werden.

Zum indirekten Nachweis einer Karbonylgruppe, die in Nachbarschaft zu einer Methylengruppe steht, also einer Atomgruppierung $—CO.CH_2—$, wurde Protopin mit salpetriger Säure behandelt. Zuerst wurde eine Lösung von Protopin in absolutem Alkohol mit Natriumäthylat und Amylnitrit versetzt, doch fand weder in der Kälte, noch in der Wärme eine Umsetzung statt. Dann wurde Protopin in der berechneten Menge Salzsäure gelöst und in diese Lösung salpetrige Säure, die aus arseniger Säure und Salpetersäure (D 1,4) entwickelt war, eingeleitet[4]). Beim Abkühlen mit Eis war keine Einwirkung zu bemerken, wurde aber etwas angewärmt, so trat unter Aufschäumen eine gelatinöse Abscheidung ein, die sich als weißlicher Niederschlag zu Boden setzte. Nach dem Umkrystallisieren wurden weißliche Knöpfchen erhalten, die sich schließlich als Protopinnitrat herausstellten.

0,2040 g lieferten 12,20 ccm N (t = 21,0°, b = 750,9 mm).

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5.HNO_3$:
N 6,7	6,7%

[1]) Schmidt und Söll, Berichte 40, 2455 (1907).
[2]) Auwers, Berichte 22, 604 (1889).
[3]) Ciamician und Silber, Berichte 24, 2977 (1891).
[4]) Wieland und Kappelmeier, Annalen 382, 316 (1911).

Kleine Mengen Salpetersäure werden sich immer aus den Stickoxyden mit Wasser bilden. Da das Nitrat sehr schwer löslich ist, fiel es aus, und es konnten sich immer neue Mengen umsetzen.

Eine Nitrosierung wurde auch nicht erreicht durch Einleiten von salpetriger Säure in eine Lösung von Protopin in Eisessig, der mit Salzsäure gesättigt war.

b) Nachweis einer Methylgruppe am Stickstoff.

Die tertiäre Natur des im Protopin enthaltenen Stickstoffs war schon von Hopfgartner dadurch bewiesen worden, daß er aus Protopin durch Anlagerung einer Jodmethylgruppe das quartäre Protopinjodmethylat erhielt.

Um weiter in das Wesen des Stickstoffs einzudringen, prüfte ich zunächst, ob Protopin am Stickstoff methyliert sei. Zu diesem Zwecke bediente ich mich der quantitativen Bestimmung der Methylimidgruppe nach Herzig und Meyer[1]).

0,2286 g lieferten 0,1924 g AgJ = 5,4% CH_3.
0,2344 g lieferten 0,1656 g AgJ = 4,5% CH_3.
Berechnet für ein CH_3 = 4,3% CH_3.

Es war also dadurch festgestellt, daß sich eine Methylgruppe am Stickstoff befand.

IV. Reduktion des Protopins.

a) Mit Zink und Salzsäure.

Gaebel hat bei der Untersuchung des Corycavins, das dem Protopin wahrscheinlich sehr nahe steht, durch tagelange Behandlung mit Zinkstaub und Salzsäure zwei neue Körper erhalten, eine tertiäre und eine quartäre Base. Eine ähnliche Spaltung des Kohlenstoffgerüstes, wie sie bekanntlich am Narkotin durch Einwirkung von reduzierenden Agentien sich vollzieht, war jedoch nicht eingetreten. Da es bei meinem kostbaren Ausgangsmaterial geraten schien, zuerst nur betretene Wege zu wandeln, so wurde auch beim Protopin, trotzdem eine Spaltung nicht zu erhoffen war, die Reduktion mit Zink und Salzsäure probiert.

Protopin wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und in einem langen Reagenzglas, das im siedenden Wasserbad stand, ungefähr 10 Arbeitstage erhitzt. Allmählich wurden kleine Mengen Zinkstaub, und wenn nötig, etwas Salzsäure zugefügt, so daß immer eine schwache Wasserstoffentwickelung stattfand. War die Lösung

[1]) Meyer, Analyse und Konstitutionsbestimmung organischer Verbindungen, 2. Aufl., S. 834.

dabei reichlich verdünnt, so schied sich während des ganzen Reduktionsprozesses nichts aus, war die Konzentration etwas größer, so bildete sich am Boden ein weißer Niederschlag, vermutlich eines Zinkdoppelsalzes. Nach Beendigung der Reduktion wurde die klare Flüssigkeit abgegossen, alkalisch gemacht, ausgeäthert und dabei reichliche Mengen Protopin zurückgewonnen. Andererseits wurde das Zinkdoppelsalz in warmem Wasser gelöst oder, wenn sich nichts ausgeschieden hatte, die ganze Lösung alkalisch gemacht, wobei sich die Flüssigkeit violett färbte und etliche tief blauviolette Flocken sich bildeten. Die Farbe änderte sich beim Stehen in Rot, schließlich in Gelb. Beim Abdunsten der Aetherausschüttelung blieb ein weißer Rückstand, der aus verdünntem Alkohol in einer halbkugelförmigen Schale umkrystallisiert wurde. Dabei schied sich unverändertes Protopin, weil es schwerer löslich war, an den oberen Wandungen aus, während sich in der Mitte der Schale, also am letzten, wenig anders aussehende Krystalle bildeten. Die Ausbeute davon war aber so verschwindend gering, daß ihre elementare Zusammensetzung nicht zu ermitteln war, der Schmelzpunkt lag bei etwa 147°.

Ebenso wie bei Corycavin war auch hier noch eine quartäre Base entstanden, die aus der alkalischen Lösung mit Aether nicht ausgeschüttelt werden konnte.

Da das Jodid schwer löslich war, wurde die Lösung von Aether befreit, mit Eisessig schwach sauer gemacht und mit Jodkaliumlösung gefällt. Dieses Jodid der quartären Base bildete sich in einer Ausbeute von etwa nur 10% des angewandten Protopins. Seine Darstellung schien daher auf diesem Wege nicht ratsam. Durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Hydroprotopin (s. S. 625) wurde später eine quartäre Base erhalten, die sich als identisch mit der durch Zink und Salzsäure gebildeten herausstellte. Es wird sich also auch hier zuerst das Reduktionsprodukt bilden, das sich dann durch Wasserabspaltung zu einem Salz der quartären Base umformt.

b) Mit Palladiumhydrosol.

Im Hinblick auf die Erfolge, die Paal bei seinen Reduktionen mittels Palladiumhydrosol als Katalysator erhalten hatte, schien es verlockend, diese einfache Methode auch auf Alkaloide anzuwenden, zumal man es in der Hand hatte, stufenweise zu hydrieren oder aus dem verbrauchten Gasvolumen die in Reaktion getretenen Wasserstoffatome leicht berechnen konnte. Auch konnte die Reduktion in vollständig neutraler Lösung durchgeführt werden. Meine Versuche, Protopin auf diese Weise zu reduzieren, liegen

schon mehrere Jahre zurück. Es waren damals die Arbeiten von Oldenberg[1]), sowie von Skita und Franck[2]) noch nicht erschienen.

Nach der Vorschrift von Paal[3]) wurde zuerst das protalbinsaure Natrium dargestellt, das nach dem Trocknen ein gelblichweißes Pulver bildete. Mit diesem wurde dann nach Paal und Amberger[4]) aus einer Palladiumchlorürlösung mittels Hydrazinsulfat Palladiumhydrosol erhalten. Beim ersten Male wurde diese Lösung bei 60—70° eingeengt und im Vakuumexsikkator getrocknet. Es resultierten spröde, glänzende, schwarze Lamellen, die sich ohne weiteres nicht in Wasser lösten, dagegen aber, wenn die Substanz mit wenig Wasser angerieben und allmählich verdünnt wurde. Die schwarze Lösung hatte auch nach zwei Jahren keinen Bodensatz abgesetzt, sonst wurde die dialysierte Lösung nur auf ein bestimmtes Gewicht aufgefüllt, so daß man den Palladiumgehalt berechnen konnte.

Die Reduktion des Protopins mit Hilfe dieses Katalysators wurde zuerst in alkoholischer Lösung versucht, da Alkohol kein Katalysatorgift in diesem Falle sein soll[5]). Um zu prüfen, ob überhaupt eine Einwirkung eintrat, wurde in etwas Palladiumhydrosol Wasserstoff eingeleitet und dazu Protopin in alkoholischer Lösung gegeben. Nach längerem Einleiten von Wasserstoff wurde der Alkohol verdunstet, die ausgeschiedenen Krystalle in Schwefelsäure gelöst, diese Lösung alkalisch ausgeäthert und dabei Protopin quantitativ zurückgewonnen. Da protalbinsaures Natrium eine Erwärmung auf 150° verträgt, wurde später die Lösung am Rückflußkühler auf dem Wasserbade erwärmt, bis sich Palladiumschwarz abschied. Auch ein tagelanges Einleiten von Wasserstoff nutzte nichts; das Protopin blieb unverändert. Ebensowenig gelang es, Protopinchlorid in wässeriger Lösung zu reduzieren. Als die Arbeit von Oldenberg erschienen war, konnte ich mit meiner, bis jetzt verwendeten Apparatur Morphin glatt zu Hydromorphin reduzieren, woraus gefolgert werden durfte, daß das Fehlschlagen der Reduktion beim Protopin an diesem Alkaloid selbst und nicht an der Arbeitsweise lag. Als schließlich Skita und Franck ihre Alkaloidhydrierungen veröffentlicht hatten, nahm ich meine Versuche wieder auf, um zu sehen, ob vielleicht bei größeren

[1]) Berichte 44, 1829 (1911).
[2]) Berichte 44, 2862 (1911).
[3]) Berichte 35, 2195 (1902).
[4]) Berichte 37, 124 (1904).
[5]) Berichte 44, 1013 (1911).

Drucken eine Einführung von Wasserstoff gelang. Die Protopinchloridlösung, gemischt mit Palladiumchlorürlösung und etwas Gummi arabicum, wurde in eine Bunte-Bürette gesaugt und durch Heben des Quecksilberreservoirs der Druck erhöht, teilweise wurde die Bürette mit einem Dampfmantel umgeben und erwärmt. Später wurde das in der Bürette gemessene Gasvolumen in eine Schüttelflasche, in der sich die Protopinlösung befand, übergeführt; schließlich wurde die Alkaloidlösung in einer Sektflasche direkt aus der Bombe mit Wasserstoff gesättigt. In keinem Falle trat eine Veränderung des Protopins ein. Daß hier nur das Alkaloid die Schuld zu tragen hatte, geht daraus hervor, daß es gelang, Berberin in der Schüttelflasche zu reduzieren, was bis jetzt mittels Palladiumhydrosol noch nicht ausgeführt worden ist.

c) Mit Natriumamalgam.

Hopfgartner hatte bei der Reduktion mit Natriumamalgam einen Körper erhalten, der bei 148° schmolz und vielleicht der Formel $C_{18}H_{21}NO_4$ entsprechen sollte. Bei den eigenen Versuchen wurde die von ihm gegebene Vorschrift in Einzelheiten abgeändert: Je 2 g Protopin wurden in 20 ccm verdünnter Schwefelsäure und so viel Wasser, etwa 200 ccm, gelöst, daß in der Kälte sich nichts ausschied. Dazu wurde in kleinen Portionen 4—5%iges Natriumamalgam gegeben, und zwar in der Gesamtmenge von je 200 g. Hopfgartner läßt nur schwach sauer machen. Es scheiden sich aber, noch wenn die Lösung deutlich sauer ist, reichlich weiße Flocken aus. Deshalb wurde nach Bedarf immer so viel verdünnte Schwefelsäure zugegeben, daß die Lösung klar blieb. Nachdem die Wasserstoffentwickelung zu Ende war, wurde die Lösung vom Quecksilber abfiltriert, im Scheidetrichter mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Die Aetherlösung wurde zweckmäßigerweise nicht ganz zur Trockne verdampft, sondern nur eingeengt und dann in eine Schale gegossen, worin sich das Reduktionsprodukt an den Wandungen in einem dichten Wald von Nadeln abschied.

Die ausgeätherte Flüssigkeit reagierte meist noch ganz schwach nach dem Ansäuern mit Quecksilberchloridjodkalium. Sie wurde deshalb eingeengt, von den ausgeschiedenen Natriumsulfatkrystallen abfiltriert und mit Jodkalium ein weißlicher Körper gefällt, der vermutlich mit dem Jodid der quartären Base, die bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure erhalten wurde, identisch war.

Abgesehen von dieser ganz geringen Bildung einer quartären Base, verläuft die Reduktion mit Natriumamalgam quantitativ.

Um sich zu überzeugen, ob kein unverändertes Protopin mehr zugegen ist, gibt es ein einfaches Mittel, das später (S. 625) eine genauere Erklärung erhält. Wenig Reduktionsprodukt erwärme man im trockenen Reagenzglase mit Benzoylchlorid über kleiner Flamme. Es löst sich alles zu einer farblosen Flüssigkeit, aus der sich bald Krystalle ausscheiden. Ist noch unverändertes Protopin vorhanden, so färbt sich die Lösung gelb oder gar rot.

Das durch freiwilliges Verdunsten der Aetherausschüttelung erhaltene reduzierte Protopin oder Hydroprotopin schmolz unter Aufschäumen bei 116°, während Hopfgartner für sein Reduktionsprodukt einen Schmelzpunkt von 148° angibt. Da das Aufschäumen vielleicht von einem Gehalte an Krystallalkohol herrühren konnte, so wurde die wässerige Lösung hinfort mit alkoholfreiem Aether ausgeschüttelt und die Krystalle aus alkohol- und wasserfreiem Aether umkrystallisiert. Der Körper schmolz dadurch etwas höher, bei ungefähr 120°, aber immer noch unter Aufschäumen. Er wurde deshalb in einem Vakuumtrockenschrank bei 100° durch Phosphorpentoxyd bis zum konstanten Gewichte getrocknet.

4,9296 g Substanz verloren 0,2370 g = 4,80%.
0,1832 g Substanz verloren 0,0090 g = 4,90%.

Für die Formel $C_{20}H_{21}NO_5 + \frac{1}{2} C_2H_5OH$ berechnet sich eine Abnahme von 6%.

Das bis zum konstanten Gewicht getrocknete Hydroprotopin zeigte nunmehr einen Schmelzpunkt von 151—152° ohne Aufschäumen. Es löste sich schwer in Aether, nicht leicht in Alkohol, leichter in Chloroform und Essigäther. In saurer Lösung entfärbte es noch Kaliumpermanganat. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbte es sich rotbraun, allmählich dunkelviolett, später mehr blauviolett werdend; mit Fröhde ebenso rotbraun, aber schnell grau, allmählich mehr blau werdend, später grün, vom Rande her gelb.

Zur Elementaranalyse und zur Darstellung der Salze wurde das bis zum konstanten Gewichte getrocknete Krystallpulver genommen. Die analytischen Werte sind folgende:

1. 0,1970 g lieferten 0,4840 g CO_2 und 0,1088 g H_2O.
2. 0,1733 g lieferten 0,4306 g CO_2 und 0,0982 g H_2O.
3. 0,1882 g lieferten 0,4614 g CO_2 und 0,1062 g H_2O.
4. 0,1910 g lieferten 0,4688 g CO_2 und 0,1068 g H_2O.

	Gefunden:				Berechnet für
	1.	2.	3.	4.	$C_{20}H_{21}NO_5$ = 355,2:
C	67,0	67,8	66,8	66,9	67,6%
H	6,2	6,3	6,3	6,3	6,0%

Genauer hoffte ich durch eine Chlorbestimmung und Goldbestimmung zu der richtigen Formel zu gelangen.

1. Das Chlorid des Hydroprotopins. Hydroprotopin wurde warm in Alkohol gelöst und dazu die etwa entsprechende Menge Zehntel-Normal-Salzsäure zugesetzt. Nach dem Erkalten krystallisierten weiße Nädelchen aus, aus Wasser dagegen wurden plattenförmige Krystalle erhalten. Die Chlorbestimmung wurde, damit sich das schwer lösliche Nitrat der Base nicht schon mit dem Chlorsilber zusammen abschied, so ausgeführt, daß das Chlorid heiß mit der etwas über der berechneten Menge Zehntel-Normal-Silbernitratlösung gefällt und das Chlorsilber gut und lange heiß ausgewaschen wurde. Ein zweites Mal wurde mit Silbersulfat die Fällung vorgenommen. Aus dem schwerlöslichen Nitrat konnte die Base zurückgewonnen werden.

0,3500 g lieferten 0,1320 g AgCl = 9,3% Cl.
0,1892 g lieferten 0,0706 g AgCl = 9,2% Cl.
Berechnet für $C_{20}H_{21}NO_5 . HCl$ = 9,1% Cl.

Auch bei den Abbauprodukten des Hydroprotopins wurde nie ein geringerer Kohlenstoffgehalt gefunden. Es sollen hier nochmals die erhaltenen Analysenresultate mit den theoretischen Werten, die aus einer Addition von 2, 4 und 6 Wasserstoffatomen und aus der Hopfgartner'schen Formel berechnet wurden, zusammengestellt werden:

Gefunden			Berechnet für			
			$C_{20}H_{21}NO_5$ (+ 2 H)	$C_{20}H_{23}NO_5$ (+ 4 H)	$C_{20}H_{25}NO_5$ (+ 6 H)	$C_{18}H_{21}NO_4$ (Hopfgartner)
C =	66,9	67,0	67,6	67,2	66,8	68,1
	66,8	67,8				
H =	6,3	6,3	6,0	6,5	7,0	6,7
	6,2	6,3				
Au =	28,9	28,8	28,4	28,3	28,2	30,1
Cl =	9,3	9,2	9,1	9,1	9,0	10,1

V. Einwirkung von Benzoylchlorid auf Protopin und Hydroprotopin.

a) Benzoylchlorid und Protopin.

Um die Funktion des fünften Sauerstoffatoms näher zu studieren, wurde Protopin gelegentlich mit Benzoylchlorid erwärmt. Es zeigte sich dabei eine so auffallende Färbung der Flüssigkeit, daß es von Interesse schien, die Reaktion näher zu

verfolgen. Wenn man etwa 0,3 g Protopin mit 2—3 ccm Benzoylchlorid durchschüttelt und das Glas unter Verschluß mit einem Chlorcalciumrohr im Wasserbade erwärmt, so scheint sich zuerst das Protopin aufzulösen, bald aber setzt sich ein feinsuspendierter Niederschlag ab, und die darüberstehende Flüssigkeit ist rot gefärbt. Die Krystalle, die sich abgeschieden hatten, wurden abfiltriert, auf Ton gestrichen und im Vakuumexsikkator über Kalk solange getrocknet, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden war. Das gelbe Chlorid löste sich gelb in Wasser. Eine Chlorbestimmung ergab folgende Werte:

0,1562 g lieferten 0,0616 g AgCl = 9,8% Cl.
Für Protopinchlorid berechnet sich = 9,1% Cl.
Nach Reduktion im Wasserstoffstrom blieben 0,0434 g Ag.
Für Protopinchlorid wären erforderlich . . . 0,0432 g Ag.

Es hatte sich also Protopinchlorid abgeschieden mit etwas anhängendem Benzoylchlorid oder Spuren eines gelben Körpers, der vielleicht mitgefällt war, weil der Chlorgehalt zu hoch gefunden wurde. Die Silberbestimmung stimmt auf Protopinchlorid. Wäre eine Anlagerung von Benzoylchlorid an Protopin erfolgt, so hätte ein wesentlich geringerer Gehalt an Chlor (7,2% Cl) gefunden werden müssen.

Um die Bildung von Protopinchlorid zu verhindern, wurde Protopin mit 2 Molen Lithiumkarbonat innig vermischt und etwa 24 Stunden im Wasserbade mit Benzoylchlorid erhitzt. Dabei bildete sich ein tiefroter Niederschlag, die darüberstehende Flüssigkeit war rotgelb. Vor dem Filtrieren wurde mit Aether ausgefällt, Protopinchlorid hatte sich hierbei nicht gebildet, denn beim Ausschütteln aus alkalischer Lösung nahm der Aether fast gar nichts auf. Wohl aber war ein gelber Körper entstanden, der quartäre Natur zu haben schien, dessen Reindarstellung aber wegen rotgefärbter harziger Nebenprodukte noch nicht gelang. Trotzdem die weitere Untersuchung des gelben Körpers vorerst wegen Mangel an Material aufgegeben werden mußte, sollte die Einwirkung von Benzoylchlorid auf Protopin hier etwas eingehender geschildert werden, um den Unterschied mit dem Hydroprotopin vor Augen zu führen.

b) Benzoylchlorid und Hydroprotopin.

1. *Die quartäre Anhydrobase.*

Trockenes, gepulvertes Hydroprotopin wurde in einem trockenen Erlenmeyer mit Benzoylchlorid im Wasserbade erwärmt. Nach etwa einer Minute hatte sich alles gelöst und sehr

bald darauf schied sich ziemlich rasch ein Körper in feinen Krystallen ab. Die Flüssigkeit und die Krystalle färbten sich auch bei längerem Erhitzen nicht, wie es beim Protopin der Fall war. Ist im Hydroprotopin noch etwas unverändertes Protopin, so tritt eine Gelbfärbung auf, die Reaktion kann also dazu benutzt werden, um eine nicht vollständige Hydrierung des Protopins kenntlich zu machen. Nach etwa 10 Minuten langem Erhitzen wurde zum Abkühlen hingestellt, danach Aether zugesetzt, wobei eine dichte, weiße Trübung entstand. Nach dem Klären der Flüssigkeit wurde der Niederschlag abgesaugt und bis zum Verschwinden des Benzoylchloridgeruches mit Aether nachgewaschen. Die Krystalle wurden dann aus heißem Wasser umkrystallisiert. Es resultierten feine, dünne Nadeln, wetzsteinförmig, zum Teil sternförmig gruppiert. Die Krystalle waren leicht löslich in Wasser, etwas schwerer in Alkohol, schwer dagegen in Chloroform und fast unlöslich in Aether. Die wässerige Lösung reagierte neutral und gab mit Silbernitrat eine Trübung von Chlorsilber. Daß aber kein Chlorid des Hydroprotopins vorlag, wurde schon an den Farbreaktionen erkannt. Konzentrierte Schwefelsäure färbte schwach blau, bald verblassend, allmählich in Rotviolett übergehend; Fröhde färbte grün, später mehr blaugrün.

Ein Salz des Hydroprotopins war auch deshalb ausgeschlossen, weil weder Ammoniak noch Natronlauge in der wässerigen Lösung eine Fällung hervorrief. Beim Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Aether und Abdampfen blieb nur ein minimaler Rückstand, während die ausgeschüttelte Lösung noch stark auf Alkaloid reagierte. Nach Zusatz von viel festem Chlorammon trübte sich die Lösung und auf der Oberfläche sammelten sich Kryställchen an, die, wenn auch schwer, mit Chloroform ausgeschüttelt werden konnten. Daß in dieser, nicht ohne weiteres ausschüttelbaren Base das Chlorid einer quartären Base vorlag, wurde weiter dadurch wahrscheinlich, daß der Körper intensiv bitter schmeckte.

Trotzdem dieser quartäre Körper nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Wasser ein einheitliches Aussehen zu haben schien, sprachen doch mehrere Gründe dagegen, daß hier durch einfache Anlagerung von Benzoylchlorid an Hydroprotopin auf irgend eine noch zu bestimmende Weise nur ein Additionsprodukt entstanden wäre. Zuerst blieb die Ausbeute des neuen Körpers immer etwas hinter der theoretisch für ein Additionsprodukt berechneten zurück. In der abgesaugten Aetherlösung war aber kein alkaloidartiger Körper mehr nachzuweisen. Ferner ergaben vier Chlorbestimmungen die mit diesem benzoylierten Hydroprotopin,

das jedesmal auf andere Weise gereinigt wurde, vorgenommen wurden, Werte, die zwischen 7,5% und 12,0% Cl schwankten. Theoretisch würde sich 7,2% Cl berechnen. Bei den Chlorbestimmungen wurde aus dem Filtrat einmal das Nitrat gewonnen, kleine weiße Warzen, die in Wasser ziemlich schwer löslich waren. Ein anderes Mal wurde das Sulfat gewonnen, unter dem Mikroskop teilweise Nädelchen, die zweigartig aneinander hingen, teilweise größere Krystallstückchen, die in Wasser leicht löslich waren. Zwei Goldbestimmungen, die weiter unten erwähnt werden sollen, lieferten viel zu hohe Resultate. Am entscheidendsten war jedoch, daß nach Behandlung mit alkoholischer Kalilauge beim Ausäthern aus saurer Lösung der Benzoylrest als Benzoesäure wiedergewonnen werden konnte und dabei immer zu wenig Benzoesäure gefunden wurde[1]). Nach alledem war anzunehmen, daß ein Teil des Chlorids der quartären Base noch den Benzoylrest enthielt, je nach den Umständen mehr oder weniger, und es lag also die Aufgabe vor, diesen Benzoylrest abzuspalten, um so zu einem einheitlichen Körper zu gelangen.

Beim Erhitzen mit alkoholischer Kalilauge spaltete sich zwar der Benzoylrest ab, es entstand aber als Hauptprodukt der Reaktion merkwürdigerweise wieder eine tertiäre Base vom Schmelzpunkt 145°, über die noch näher zu sprechen sein wird. Bei kalter Behandlung mit alkoholischem Kali spaltet sich aber keine Benzoesäure ab. Schließlich gelang es durch Erhitzen mit Salzsäure den Benzoylrest quantitativ abzuspalten und ein reines Chlorid der quartären Base auf diese Weise zu erhalten. Das bis jetzt als benzoyliertes Hydroprotopin bezeichnete Produkt besteht also aus einem Gemenge von dem Chloride der quartären Base mit wenig von einem Körper, der noch den Benzoylrest addiert enthält.

In der Folge wurde das Chlorid immer so gewonnen, daß das mit Aether gewaschene benzoylierte Hydroprotopin in Wasser gelöst und mit verdünnter Salzsäure mehrere Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß erwärmt wurde, diese Lösung nachher etwas eingedampft wurde, bis das Chlorid auskrystallisierte. Das durch Umkrystallisieren und Trocknen erhaltene Produkt hatte meist eine etwas rötliche bis graue Farbe. Die physikalischen Eigenschaften sind denen oben beim Rohprodukt beschriebenen

---

[1]) Zur Kontrolle, ob kleine Mengen Benzoesäure auf diese Weise noch quantitativ bestimmt werden können, wurden 0,3 g Benzoesäure aus Toluol in Natronlauge gelöst, sauer ausgeschüttelt und 0,3 g wiedergefunden.

gleich, der Zersetzungsschmelzpunkt liegt bei etwa 275°, die Substanz färbt sich aber schon vorher dunkel.

An analytischen Werten wurden folgende gefunden:

1. Wasserbestimmung:

Gefunden: 16,9 16,6 17,3 16,9%.

Schon beim Trocknen an der Luft verwittern die Krystalle sehr leicht, daher sind die Unterschiede in den Bestimmungen erklärlich. Es würde sich 5 H_2O daraus berechnen.

2. Elementaranalyse:

0,2142 g lieferten 0,4998 g CO_2.

0,1924 g lieferten 0,4510 g CO_2 und 0,0970 g H_2O.

	Gefunden:		Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_4.HCl$ = 373,6:
C	63,6	63,9	64,3%
H	—	5,6	5,4%

3. Goldbestimmung:

0,3 g Chlorid der quartären Base wurden in Alkohol gelöst, reichlich Salzsäure zugesetzt und filtriert. Dazu wurde eine Lösung von 0,3 g Goldchlorid in Alkohol und Salzsäure filtriert. Ist die Lösung nicht allzu verdünnt, dann krystallisiert das Golddoppelsalz bald in feinen, rotbraunen Nadeln aus, sonst wird etwas heißes Wasser noch zugegeben.

Die ersten beiden Bestimmungen wurden mit dem rohen Chlorid der quartären Base, das ja noch geringe Mengen von Benzoylrest enthielt, ausgeführt. Daß die Resultate hier auf den reinen Körper stimmen, liegt daran, daß bei der Bildung des Goldsalzes Benzoesäure abgespalten wird. Wird nämlich die Mutterlauge des Goldsalzes durch Schwefelwasserstoff vom Gold befreit, und nachher sauer ausgeäthert, so erhält man einen Aetherrückstand von Benzoesäure.

1. 0,2734 g lieferten 0,0800 g Gold = 29,2% Au.
2. 0,3016 g lieferten 0,0880 g Gold = 29,2% Au.
3. 0,3028 g lieferten 0,0876 g Gold = 28,9% Au.

Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_4.HAuCl_4$ = 29,1% Au.

Aus dem arithmetischen Mittel der drei Bestimmungen berechnet sich ein Molekelgewicht des Goldsalzes von 677,2. Wird davon $AuCl_3$ = 303,6 abgezogen, so erhält man für das Chlorid der quartären Base ein Molekelgewicht von 373,6, was dem theoretisch berechneten von 373,6 genau entspricht. Das Chlorid der quartären Base unterscheidet sich demnach nach den Analysen durch einen Mindergehalt von H_2O vom Hydroprotopinchlorid.

Es lag nun nahe, diese Wasserabspaltung, die mit Benzoylchlorid so leicht vor sich ging, auch mit anderen Reagentien zu versuchen, um dadurch die erhaltenen Analysenresultate zu bestätigen.

α) Hydroprotopin und Essigsäureanhydrid.

0,5 g Hydroprotopin wurden mit 0,5 g entwässertem Natriumacetat und 5 g Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade eine Stunde erwärmt. Danach wurde die Flüssigkeit in Wasser gegossen und zur Zerstörung des Anhydrids einige Stunden stehen gelassen. Nach dem Ausschütteln aus alkalischer Lösung mit Aether, der kein Hydroprotopin mehr aufnahm, wurde der quartäre Körper mit Chlorammon ausgesalzen und abgesaugt. Da auch dieses Produkt noch ein Gemisch sein konnte, zumal im Hydroprotopin eine OH-Gruppe angenommen wird, also der Essigsäurerest sich zuerst angelagert haben wird, so wurde dieses Zwischenprodukt in Wasser gelöst und mit alkoholischer Natronlauge gekocht. Die alkalische Lösung wurde vom Alkohol befreit, wodurch sich Krystalle ausschieden. Der Rest konnte noch mit Aether ausgeschüttelt werden. Die so gewonnene tertiäre Base schmolz bei 145°.

Diese Ueberführung in die tertiäre Anhydrobase, die durch ihren Schmelzpunkt und ihre Krystallform leicht erkannt werden konnte, wurde in allen Fällen benutzt, um die Salze der quartären Base zu identifizieren. Denn es bildete sich bei den verschiedensten Darstellungen des quartären Körpers daraus immer dieselbe tertiäre Base vom Schmelzpunkt 145°.

β) Andere Bildungsweisen der quartären Base.

Es war oben bei der Beschreibung der Reduktion mit Zink und Salzsäure erwähnt, daß hierbei ein nicht ausschüttelbarer Körper als weißliches Jodid gefällt wurde. Dieses Jodid konnte ebenso durch alkoholisches Kali in die tertiäre Anhydrobase übergeführt werden. Bei der Reduktion mit Natriumamalgam trat die quartäre Base nur in verschwindend geringer Menge auf, weil wohl die Reduktion bei Zimmertemperatur durchgeführt wurde. Als jedoch einmal beim Umkrystallisieren des Hydroprotopins die letzte Krystallisation und die Mutterlauge nochmals mit Aether ausgeschüttelt werden sollten, und dazu mit verdünnter Schwefelsäure warm gelöst wurden, war der quartäre Körper etwas reichlicher vorhanden. Das gab den Hinweis, daß die Wasserabspaltung aus dem Hydroprotopin auch schon mit verdünnter Schwefelsäure vor sich ginge. Wurde Hydroprotopin mit verdünnter Schwefelsäure zwei Stunden auf dem Wasserbade erhitzt und die rötliche Lösung alkalisch ausgeschüttelt, so nahm der Aether nur Spuren von unverändertem Hydroprotopin auf. Nach dem Aussalzen und Ausschütteln mit Chloroform wurde ein weißer Rückstand erhalten.

der mit alkoholischem Kali erhitzt, die tertiäre Anhydrobase vom Schmelzpunkt 145° lieferte.

Diese Umwandlung des Hydroprotopins in die quartäre Base durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure bestätigte die Auffassung, daß das quartäre Anhydroprodukt kein Nebenprodukt bei der Reduktion ist, sondern, daß erst primär das Hydroprotopin entstehen muß, aus dem sich dann die quartäre Base bildet.

2. *Die tertiäre Anhydrobase.*

Das rohe benzoylierte Hydroprotopin oder das durch Erhitzen mit Salzsäure gereinigte Chlorid der quartären Base wurde in Alkohol gelöst, dazu reichlich konzentrierte Natronlauge zugegeben und die Mischung etwa 6—8 Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß erwärmt. Dann wurde die etwas getrübte Flüssigkeit durch Erhitzen vom Alkohol befreit, wobei sich eventuell schon die Krystalle abschieden. Die erkaltete Lösung wurde mit Aether ausgeschüttelt, wobei kein quartärer Körper mehr in der Flüssigkeit blieb. Der Aetherrückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert: Schöne lange Nadeln vom Schmelzpunkt 145°. Der Schmelzpunkt veränderte sich auch nicht durch ein Trocknen im Vakuum bei 100°. Die Krystalle waren unlöslich in Wasser, löslich in Aether, Alkohol und Chloroform. Mit konzentrierter Schwefelsäure färbten sie sich in nicht zu geringer Menge farblos bis schwach gelblich, ganz allmählich dunkler werdend, endlich deutlich rotviolett. Mit Fröhde gelb, schnell grün, allmählich mehr blaugrün.

Der Gaebel'sche Nachweis auf Methylenoxydgruppen war positiv[1]). Das Goldsalz des neuen Körpers, das ebenso wie das der quartären Base dargestellt war, war von diesem verschieden. Die warme Flüssigkeit trübte sich milchig und klärte sich unter Absatz von kleinen Flocken. Es wurde daher auch keine Goldbestimmung ausgeführt. Das Chlorid war verhältnismäßig schwer in Wasser löslich, leichter in verdünntem Alkohol. Geht schon aus diesen Angaben hervor, daß diese tertiäre Base vom Schmelzpunkt 145° keine Aehnlichkeit mehr mit Hydroprotopin hat, so wird dies noch einwandfreier bei der Behandlung mit Benzoylchlorid. Wird dieser Körper in derselben Weise mit Benzoylchlorid erhitzt, wie das bei Hydroprotopin beschrieben wurde, so erhält man einen gelben

---

[1]) Bei der Kalischmelze des Protopins werden scheinbar die Methylenoxydgruppen aufgespalten. Da hier ziemlich lange mit alkoholischem Natron erhitzt wurde, mußte auf diese Gruppen geprüft werden. Uebrigens war auch vorher nachgesehen, ob sich Hydroprotopin bei gleicher Behandlung veränderte, was nicht der Fall war.

Körper, der vermutlich das Chlorid der tertiären Base vermischt mit einem Additionsprodukt darstellt. Er löst sich in Wasser, gibt mit Natronlauge eine Fällung, aus der alkalischen Lösung läßt sich die Base quantitativ zurückgewinnen. Aus saurer Lösung erhält man stets weniger Benzoesäure als einem reinen Additionsprodukt entspricht.

Die Elementaranalyse der freien Base und Chlorbestimmung des Chlorids zeigen, daß sich die tertiäre Anhydrobase vom Hydroprotopin durch einen Mindergehalt von H_2O unterscheidet, und daß beim Erhitzen mit alkoholischem Kali aus dem Chlorid der quartären Base eine Molekel HCl entfernt wurde.

0,3054 g lieferten 0,1110 g AgCl = 9,0% Cl.
0,2080 g lieferten 0,5368 g CO_2 = 70,4% C.
0,2080 g lieferten 0,1112 g H_2O = 6,0% H.
0,1804 g lieferten 0,4694 g CO_2 = 71,0% C.
0,1804 g lieferten 0,0976 g H_2O = 6,1% H.

	Gefunden:			Berechnet für
	1.	2.	3.	$C_{20}H_{19}NO_4$ = 337:
C	70,4	71,0	—	71,2%
H	6,0	6,1	—	5,6%
Cl	—	—	9,0	9,05% ($C_{20}H_{19}NO_4 \cdot HCl$)

Wenn die Ueberführung des Hydroprotopins in die tertiäre Anhydrobase so vor sich geht, wie es im theoretischen Teil durch Formelbilder zu erläutern versucht wurde, so war es nicht unmöglich, daß die tertiäre Anhydrobase beim Behandeln mit Säuren wieder in die Salze der quartären Base überging. Durch einfaches Neutralisieren mit der berechneten Menge Salzsäure und Eindampfen bis zur Krystallisation gelang es nicht. Es hätte ja auch sonst nicht das Chlorid der tertiären Base untersucht werden können. Wurde dagegen etwas tertiäre Anhydrobase mit 25%iger Salzsäure einige Zeit auf dem Wasserbade erhitzt, so konnte aus der alkalisch gemachten Lösung kaum etwas ausgeäthert werden. Aus der schwach sauren Lösung wurde mit Jodkalium ein schwer lösliches Jodid gefällt, das mit Chlorsilber umgesetzt, ein Chlorid lieferte, das in Nädelchen krystallisierte und auch sonst dem Chloride der quartären Anhydrobase entsprach. Die Rückverwandlung in die Salze der quartären Base gelingt also beim längeren Erhitzen mit Säuren.

3. *Nachweis einer OH-Gruppe im Hydroprotopin.*

Aus der Bildungsweise der quartären Anhydrobase läßt sich schon ersehen, daß sich diese zwar bei Annahme einer Hydroxylgruppe im Hydroprotopin leicht erklären läßt, daß es aber schwierig

ist, mit Benzoylchlorid oder Essigsäureanhydrid ein Acetyl- oder Benzoylderivat zu erhalten, das frei von quartärer Anhydrobase ist. Auch in alkalischer Lösung, z. B. in Pyridinlösung, war eine Benzoylierung nicht zu erreichen. 0,2 g Hydroprotopin wurden in 2 ccm trockenem Pyridin (K a h l b a u m) gelöst und tropfenweise mit 20 Tropfen Benzoylchlorid unter Abkühlen versetzt. Es fiel bald ein krystallinischer Körper aus, der aus Pyridinchlorid bestand; nach etwa 20 Minuten schieden sich ziemlich plötzlich an den Wandungen Krystalle aus, die sich als das Chlorid der quartären Base erwiesen.

Mit Hilfe von Phenylisocyanat scheint mir jedoch die Hydroxylgruppe nachgewiesen zu sein. 0,5 g Hydroprotopin wurden mit etwas über 0,5 g Phenylisocyanat (K a h l b a u m) übergossen und umgerührt. In der Kälte trat in den ersten zwei Minuten keine Einwirkung auf. Aber sofort beim Eintauchen in siedendes Wasser schäumte die Mischung lebhaft auf und erstarrte zu einer spröden glasartigen Masse, die fest an den Wandungen des Glases haftete. Darauf wurde mit gut getrocknetem Benzol kalt gewaschen und im Wasserbade erhitzt, um das Benzol zu entfernen. Der amorphe Körper wurde mit heißem, absolutem Alkohol ausgekocht. Aus der Alkohollösung schieden sich Kryställchen ab, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren durch ihre Krystallform und durch den Schmelzpunkt 235° sich als sym. Diphenylharnstoff erwiesen. Das in absolutem Alkohol Unlösliche und die eingedampfte Mutterlauge wurden, um den basischen Körper vom indifferenten Harnstoff zu trennen, mit Salzsäure in der Wärme ausgezogen. Durch Aussalzen mit Chlorammon wurde das Chlorid des bekannten quartären Körpers gewonnen. Durch Erhitzen mit alkoholischer Natronlauge lieferte er die tertiäre Anhydrobase vom Schmelzpunkt 145°. Es muß also hier primär eine Anlagerung des Phenylisocyanats resp. die Bildung eines Phenylcarbaminsäureesters, der beim Erwärmen mit Salzsäure in das Chlorid der quartären Base überging, angenommen werden.

VI. Ergebnisse des Hofmann'schen Abbaues durch erschöpfende Methylierung.

a) A b b a u d e s P r o t o p i n s.

1. Methylierung des Protopins mit Jodmethyl.

Nach dem Vorschlag von G a e b e l wurde Protopin in Aceton gelöst und dazu ein großer Ueberschuß von Jodmethyl (mindestens das Zehnfache der berechneten Menge) gegeben. Die Lösung wurde

auf dem Wasserbade am Rückflußkühler so lange erhitzt, bis sich das Jodmethylat als weißes Krystallmehl absetzte und die Flüssigkeit heftig zu stoßen anfing. Dann wurde noch über Nacht stehen gelassen. Dieses Erhitzen zur Darstellung des Jodmethylats ist nicht nötig, da schon bei etwa zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur sich fast alles umsetzt. Das auf beide Weise erhaltene Protopinmethyljodid wurde abgesaugt; das klare Filtrat gab beim Einengen noch erhebliche Krystallabscheidung.

Das beim längeren Stehen erhaltene Jodmethylat schied sich in Form von kleinen, derben Prismen und feinen, in Büschelform angeordneten langen Nadeln aus. Hopfgartner hat dieselben Formen erhalten und die Nadeln, die sich nur in geringer Ausbeute bilden, entfernt. Auch beim Umkrystallisieren des durch Erhitzen mit Aceton erhaltenen Krystallmehles konnten beide Formen erhalten werden. Sie lösen sich in Wasser, geben mit Silbernitrat Trübung, aber nicht mit Natronlauge in der Kälte. Auch krystallisiert jodwasserstoffsaures Protopin in anderer Form.

Protopinjodmethylat ist in Wasser schwer, aber völlig löslich und scheidet sich aus Wasser als Gallerte aus. Zum Umkrystallisieren eignet sich am besten verdünnter Alkohol. Beim Liegen an der Luft, besonders beim Erwärmen, wird es bald gelb.

Durch Umsetzen mit Chlorsilber wurde aus verdünntem Alkohol das Protopinchlormethylat erhalten in feinen, weißen Nadeln, die büschelförmig aneinander lagen. Beim Umsetzen mit Silbersulfat und Entfernen des Silbers resultierte das Protopinmethylsulfat in kleinen Nädelchen, die stecknadelknopfförmig zusammenlagen.

2. *Methylierung des Protopins mit Dimethylsulfat.*

Protopin wurde in Aceton gelöst und dazu ein Ueberschuß von Dimethylsulfat gegeben. Nach halbstündigem Erhitzen fing sich ein weißer Körper an auszuscheiden. Das Erhitzen wurde etwa 1½ Stunden fortgesetzt. Nach dem Erkalten wurde abfiltriert. Das Filtrat gab beim Einengen nur einen tief dunkelroten Rückstand, mit dem nichts anzufangen war. Etwas bessere Ausbeute wurde durch Einwirkung von Dimethylsulfat ohne Lösungsmittel erhalten.

Fein zerriebenes Protopin wurde mit überschüssigem Dimethylsulfat auf dem Wasserbade erwärmt. Dabei tritt zuerst Lösung ein, bald scheiden sich an den Wandungen Krystalle aus. Wenn nach etwa einer halben Stunde die Flüssigkeit anfängt sich gelblich zu färben, muß mit der Erwärmung aufgehört werden. Nach dem

Erkalten wurde Aether zugesetzt, wodurch reichliche Trübung eintrat. Nach dem Klären wurde abgesaugt und gut mit Aether nachgewaschen, um alles Dimethylsulfat zu entfernen.

Das auf die eine oder andere Weise erhaltene methylschwefelsaure Methylprotopin wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und in Form von kleinen, zusammenhängenden Prismen erhalten. Es war in Wasser leicht löslich, kam aber aus dieser Lösung nur gelatinös heraus. Löslich war es ferner in Alkohol, schwer löslich oder unlöslich in Aether, Chloroform und Aceton.

Zur Kontrolle der Reinheit wurde eine Verbrennung mit Bleichromat ausgeführt:

0,1942 g lieferten 0,3936 g CO_2 und 0,0970 g H_2O.

Gefunden:		Berechnet für $C_{20}H_{19}NO_5 . CH_3 . SO_4CH_3 = 479,2$:
C	55,1	55,1%
H	5,6	5,2%

Es war schon angedeutet, daß beim Erhitzen mit Dimethylsulfat nach einer Stunde die Flüssigkeit sich zu färben beginnt. Erhitzt man dann noch weiter, etwa zwei Stunden, so fällt mit Aether nichts mehr aus und unter dem Aether schwimmt eine tief braunrote Flüssigkeit, die stark sauer reagiert. Sie löst sich in genügend Wasser klar auf, die wässerige Lösung gibt mit Eisenchlorid eine rotviolette Färbung und mit Natronlauge eine Trübung. Da die Einwirkung des Dimethylsulfats auf das Protopin ohne Lösungsmittel, speziell ohne Wasser vorgenommen war, so ist das Auftreten der sauren Reaktion ein Zeichen, daß das Dimethylsulfat außer am Stickstoff noch auf eine andere Gruppe eingewirkt hat. Die hierüber angestellten Untersuchungen haben noch zu keinem Ende geführt, deshalb sollen sie wieder aufgenommen werden, wenn neues Ausgangsmaterial vorliegt.

3. *Darstellung der Methinbase des Protopins.*

Aus dem methylschwefelsauren Methylprotopin sowohl, wie aus dem Protopinjodmethylat konnte auf gleiche Weise die tertiäre Base gewonnen werden. Beide Körper waren in heißem Wasser löslich; diese Lösung wurde mit viel konzentrierter Natronlauge versetzt. Dabei durfte kein Niederschlag eintreten, die Flüssigkeit färbte sich höchstens etwas gelb. Beim Erhitzen trat bald Trübung ein, dann schied sich ein harzartiger Körper in kleinen Klumpen ab. Die Lösung nahm meist eine grüne Farbe an, später eine mehr gelbbraune. Nach halbstündigem Erhitzen wurde die Lösung ausgeäthert. Der feste Körper, der sich ausgeschieden hatte, wurde im

Mörser fein zerrieben und zur Lösung hinzugegeben. Das Ausäthern, ebenso wie das Kochen mußte öfters wiederholt werden, damit die Hauptmenge der Methinbase in den Aether übergeführt werden konnte, in dem sie nicht allzu leicht löslich war. Die rohe Methinbase kam aus dem Aether firnisartig heraus. In einigen Fällen waren noch kleine Mengen Protopin vorhanden, trotzdem die Lösung von Protopinjodmethylat keinen Niederschlag mit Natronlauge gegeben hatte. Dies war einer der Fälle, in denen es schien, als ob Natronlauge nicht immer sofort ausfällend auf Protopin wirkte.

Die rohe Methinbase war nur äußerst schwierig krystallinisch zu erhalten. Manchmal gelang es eine Reinigung über das Sulfat vorzunehmen. Nach dem nochmaligen Ausschütteln konnte dann die freie Base aus einer Mischung von Alkohol und Aether umkrystallisiert werden. Es wurden meist kleine Kryställchen erhalten, in einem Falle jedoch schöne, perlmutterglänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 136—137°, mit denen auch die Analysen ausgeführt wurden. Sie waren löslich in Alkohol und Chloroform, etwas schwerer in Aether und unlöslich in Wasser. Eine charakteristische Färbung gab die Methinbase mit Salzsäure. Eine Spur mit fünf Tropfen konzentrierter Salzsäure erhitzt, gab zuerst eine Braunfärbung, die bald in eine tief violette Färbung überging. Konzentrierte Schwefelsäure, Erdmann's und Fröhde's Reagens färbten zuerst grün, bald tief dunkel graubraun.

Die Elementaranalyse ergab folgende Werte:

0,1944 g lieferten 0,4862 g CO_2 und 0,1030 g H_2O.

Gefunden:		Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_5 = 367,2$:
C	68,2	68,6%
H	5,9	5,8%

Die erhaltene tertiäre Base war also aus dem Protopinmethylhydroxyd durch Wasserabspaltung entstanden und soll den Namen Protopinmethin erhalten. Der Prozeß hatte sich somit analog dem Hofmann'schen Abbau bei Alkaloiden mit zyklischer Bindung des tertiären Stickstoffatoms und hydriertem stickstoffhaltigen Ringe vollzogen gemäß der Gleichung:

$$C_{20}H_{19}NO_5<^{CH_3}_{J} + NaOH = NaJ + H_2O + C_{20}H_{18}NO_5.CH_3.$$

Die aus dem aufgespaltenen Ring resultierende Doppelbindung konnte dadurch nachgewiesen werden, daß eine Bromlösung in Chloroform gemischt mit der Chloroformlösung der Methinbase eine Aufhellung ergab, die aber sehr bald sich in eine Grünfärbung änderte.

4. *Darstellung des Protopinmethinjodmethylats und dessen Ueberführung in den stickstofffreien Körper.*

Die Bildung dieses Jodmethylats geht anscheinend viel leichter vor sich, als die des Protopinjodmethylats. Es wurde deshalb einfach die Lösung des Protopinmethins in Aceton mit überschüssigem Jodmethyl über Nacht stehen gelassen, wobei sich ein weißliches Krystallmehl absetzte.

Auch auf Zusatz von Dimethylsulfat zur Lösung des Protopinmethins schied sich ein Additionsprodukt in Form von gelblichen Krystallen aus. Zum Teil wurde dieses Zwischenprodukt gar nicht isoliert, sondern seine methylalkoholische Lösung mit Natriumhydroxyd zur Abspaltung des Stickstoffs direkt gekocht.

Da der stickstofffreie Vinylkörper beim Hofmann'schen Abbau nicht leicht krystallinisch zu erhalten ist, sondern in vielen Fällen sich polymerisiert, hat Pschorr[1]) vorgeschlagen, die Umsetzung in methylalkoholischer Lösung vorzunehmen, wobei eine Polymerisation nicht eintreten soll. Nach dieser Vorschrift wurde 1 g Protopinmethinmethyljodid oder die mit Dimethylsulfat methylierte Methinbase mit 50 g Methylalkohol zur Lösung gebracht und in die warme Lösung langsam 2—3 g gepulvertes Natriumhydroxyd eingetragen. Man muß reichlich fünf Stunden am Rückflußkühler kochen, weil die Abspaltung des Trimethylamins scheinbar nicht so leicht vor sich geht.

Um über die Natur der flüchtigen Aminbasen Aufklärung zu erhalten, wurde in einem Falle nicht am Rückflußkühler, sondern am absteigenden Kühler erhitzt und das Destillat in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Die salzsaure Lösung gab nach dem Eindampfen Krystalle, die in wenig Wasser gelöst wurden und in eine filtrierte, mit Salzsäure versetzte überschüssige Goldchloridlösung filtriert wurden. Es schied sich sofort ein gelber Körper aus, der abgesaugt und bei 100° getrocknet wurde. Unter dem Mikroskop zeigte er die typischen Formen des Trimethylaminchloroaurats. Die Goldbestimmung ergab folgende Werte:

0,2134 g lieferten 0,1060 g Gold = 49,7% Au.
Berechnet für $N(CH_3)_3 . HAuCl_4$ = 49,4% Au.

Nach dem Erhitzen der methylalkoholischen Lösung hatte sich ein gelbbrauner Niederschlag abgesetzt. Der Methylalkohol wurde vor dem Gebläse möglichst rasch verdunstet und der Rückstand mit Aether ausgeschüttelt. Der Aether wurde durch entwässertes Natriumsulfat getrocknet und nicht abdestilliert, sondern

[1]) Annalen 373, 65 (1910).

durch einen Luftstrom schnell verdunsten gelassen. Der Rückstand war ein gelber Firnis, der vorläufig auf keine Weise zur Krystallisation zu bringen war. Die Lösung wurde ferner mit Chloroform ausgezogen. Der braune harzige Rückstand schien an den Rändern krystallinische Ausscheidungen zu zeigen, doch blieb es leider bei diesen Andeutungen. Ein Auskochen mit anderen Lösungsmitteln, z. B. mit Alkohol, führte auch zu keinem krystallinischen Produkt. Der amorphe Körper erwies sich aber nach Lassaigne auf Stickstoff geprüft als stickstofffrei, was auch schon der Nachweis des Trimethylamins gewährleistet hatte. In der Annahme, daß der Körper vielleicht nur nicht zum Krystallisieren zu bringen war, aber sich noch nicht polymerisiert hatte, wurde versucht, ihn mit Kaliumpermanganat in neutraler Acetonlösung zu oxydieren, in derselben Weise, wie es später bei der Oxydation der Methinbase beschrieben werden wird. Ein faßbares Produkt lieferte die Oxydation nicht.

b) Hofmann'scher Abbau der tertiären Anhydrobase.

Da beim Studium der Abbauprodukte des Hydroprotopins nur immer gut krystallisierende Körper erhalten wurden, vor allem die in prächtigen, großen Nadeln krystallisierende tertiäre Anhydrobase, so sollte versucht werden, vielleicht auf diesem Wege zu einem krystallisierten stickstofffreien Vinylkörper zu gelangen.

1. Darstellung des Jodmethylats und der Methinbase.

Die tertiäre Anhydrobase wurde in Aceton gelöst und mit überschüssigem Jodmethyl bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach einer halben Stunde fingen Krystalle an sich auszuscheiden, nach 24 Stunden war die Ausscheidung fast quantitativ. Die Krystalle wurden abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Es resultierten kleine, weiße Warzen und kleine Prismen, schwer löslich in Wasser, vom Zersetzungsschmelzpunkt 230°.

Zur Darstellung der Methinbase wurde das Jodmethylat in Wasser suspendiert und nach Zusatz von konzentrierter Natronlauge eine halbe Stunde gekocht. Da trotz mehrmaligem Ausäthern und öfterem Kochen das Jodmethylat sich nur in geringer Menge zerlegte, wurde die Umwandlung in stark alkoholischer Lösung vorgenommen, wobei alles in Lösung ging. Es wurde eine halbe Stunde erwärmt, bei längerem Erhitzen färbte sich die Flüssigkeit blutrot, doch wurde die Methinbase daraus in reinen, weißen Krystallen erhalten. Beim Abdunsten des Alkohols aus der alkalischen Lösung schied sich die Methinbase in langen Nadeln ab. Dies gab den Hinweis, sie aus Alkohol umzukrystallisieren.

Es wurden lange spießige Nadeln erhalten, bis über 1 cm lang, zum Teil in Rosettenform angeordnet. Sie waren leicht löslich in Aether, Aceton, Alkohol und Chloroform. Die ätherischen Lösungen fluoreszieren beim Ausschütteln schwach. Der Schmelzpunkt liegt bei 112°. Zur Prüfung auf eine doppelte Bindung wurden etwas Krystalle in Chloroform gelöst und in Chloroform gelöstes Brom zugefügt. Das Brom wurde entfärbt, die Lösung trübte sich weißlich, und es setzten sich kleine Kryställchen ab, die bald ölig wurden. Das Bromadditionsprodukt wurde vorläufig nicht isoliert.

Die zur Elementaranalyse an der Luft getrockneten Krystalle nahmen im Exsikkator nicht an Gewicht ab.

0,1998 g lieferten 0,5252 g CO_2 und 0,1070 g H_2O.

Gefunden:		Berechnet für $C_{21}H_{21}NO_4$ = 352,2:
C	71,7	71,8%
H	6,0	6,0%

2. Darstellung des stickstofffreien Körpers.

Die Methinbase der tertiären Anhydrobase wurde in Aceton gelöst und überschüssiges Jodmethyl zugegeben. Nach einer halben Stunde etwa hatten sich rosettenförmig angeordnete kleine Nadeln abgeschieden. Nach 24stündigem Stehen wurde abgesaugt; die Krystalle wurden, wie oben beschrieben, mit Methylalkohol und Natriumhydroxyd gekocht. Trotz mehrmaligen Abdampfens fast bis zur Trockne trat kaum ein Geruch nach Aminbasen auf. Beim Aufnehmen der alkalischen Flüssigkeit in Wasser schied sich das Jodmethylat zum großen Teil unverändert wieder aus und der Aether hinterließ nur einen geringen Rückstand. Es schien sich also bei dieser Behandlung das Jodmethylat gar nicht oder nur gering zu spalten. Deshalb wurde versucht, die Methinbase mit Dimethylsulfat zu methylieren.

Beim Erhitzen mit Dimethylsulfat in Acetonlösung färbte sich die Flüssigkeit sehr bald rot und nach dem freiwilligen Verdunsten des Acetons blieb ein rotes Oel zurück. Besser löst man die Methinbase in Aether. Bei Zugabe von Dimethylsulfat trübt sich die Lösung sofort. Nach längerem Stehen hatten sich aus der klaren Flüssigkeit kleine, ganz feine Nädelchen abgeschieden. Diese Krystalle wurden nach der Pschorr'schen Methode mit Methylalkohol und Natriumhydroxyd gekocht. Es trat dabei ein deutlicher Geruch nach Aminbasen auf. Beim Ausäthern der alkalischen Lösung blieb nur ein harziger Rückstand, der bis jetzt noch nicht krystallinisch zu erhalten war.

Eine Oxydation dieses rohen, amorphen, stickstofffreien Vinylkörpers mit Kaliumpermanganat in neutraler Acetonlösung

führte zu keinem Ergebnis. Zudem war das Ausgangsmaterial dessen Darstellung immerhin vom Protopin her etwas langwierig war, nur in einer Menge von etwas mehr als 1 g vorhanden, so daß auf große Resultate vorerst nicht gerechnet werden konnte.

VII. Oxydationsversuche.

Beim Studium vieler Alkaloide sind gerade durch den oxydativen Abbau meist Spaltungen der Molekel und dadurch wichtige Konstitutionserschließungen erreicht worden. Es ist deshalb verständlich, wenn auch mit dem Protopin auf die verschiedenste Weise Oxydationsversuche angestellt wurden. Das Protopin selbst setzte dabei den oxydativen Eingriffen den größten Widerstand entgegen; mit den stickstofffreien Vinylkörpern wurde wohl nichts erreicht, weil sie schon polymerisiert waren. Eine Spaltung konnte, wenn auch in geringer Ausbeute, beim Protopinmethin erhalten werden. Hier liegen ja die Verhältnisse für einen oxydativen Eingriff auch deshalb günstiger, weil der stickstoffhaltige Ring schon aufgespalten ist.

Versucht wurde die Oxydation des Protopins mit Salpetersäure in verschiedenen Konzentrationen, mit Braunstein und Schwefelsäure, mit Jod und mit Kaliumpermanganat in neutraler Lösung. Es soll nun nicht behauptet werden, daß keines dieser Oxydationsmittel zu Resultaten würde führen können. Aber man wird erst systematisch die verschiedensten Bedingungen ausfindig machen und mit größeren Mengen arbeiten müssen, um die günstigsten Ausbeuten zu finden.

Ich lehnte mich daher an die Methode, die Gaebel bei der Oxydation des Corycavins bevorzugt hatte, und zwar aus den dort angegebenen Gründen. Arbeitet man mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung, so kann man die freien Alkaloide verwenden, die in Aceton löslich sind. Entstanden bei der Oxydation Säuren, so fielen die in Aceton unlöslichen Kaliumsalze aus und wurden so der weiteren Einwirkung des Oxydationsmittels entzogen.

Von den mit anderen Oxydationsmitteln angestellten, negativ verlaufenden Versuchen sollen hier nur die Versuche mit alkoholischer Jodlösung erwähnt werden, weil diese beim Hydroprotopin zu einem wichtigen Resultat führten.

a) Oxydation des Protopins mit alkoholischer Jodlösung.

Gaebel hatte schon mitgeteilt, daß alkoholische Jodlösung auf Protopin nicht einwirkt. Wenn man längere Zeit, etwa

10 Stunden, mit überschüssigem Jod erhitzte, setzte sich nach dem Erkalten eine Krystallschicht ab, die untersucht werden mußte. Es wurden zu diesem Zweck die Krystalle von der alkoholischen Lösung getrennt, in Wasser gelöst und, da die Krystalle scheinbar durch Perjodide schwarz gefärbt waren, mit schwefliger Säure bis fast zur Entfärbung behandelt. Die Lösung wurde zuerst mit Aether ausgeschüttelt, der sich etwas rot färbte, darauf mit Chloroform. Der Rückstand der Chloroformlösung löste sich in Wasser und krystallisierte aus dieser Lösung in Form von weißen Warzen aus. Der Umstand, daß die wässerige Lösung dieser Krystalle aus saurer Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt werden konnte, und mit Ammoniak in verdünnter Lösung keine Fällung von Protopin eintrat, ließ zuerst den Gedanken nicht aufkommen, daß sich ein Salz des Protopins gebildet haben könnte. Bald wurden aber die Warzen als Protopinjodhydrat erkannt. Es mußte das Jod bei der langen Erhitzung den Alkohol oxydiert haben, wobei das Jod zu Jodwasserstoffsäure reduziert wurde und das schwerlösliche Jodid sich bildete.

Zur Bestätigung wurde durch Neutralisation von Protopin mit Jodwasserstoff das Protopinjodhydrat hergestellt. Das Salz wurde aus Wasser umkrystallisiert, aus dem sich die Warzen an den Wandungen und an der Oberfläche ausschieden. Unter dem Mikroskop sah man aus den Warzen deutlich an verschiedenen Stellen kleine Prismen hervorragen. Das Salz war löslich in Aceton, Alkohol, Wasser und konnte aus wässeriger Lösung mit Chloroform ausgeschüttelt werden.

b) Oxydation des Hydroprotopins mit alkoholischer Jodlösung.

Wurde eine alkoholische Lösung von Hydroprotopin mit geringen Mengen Jod versetzt, so trat bald eine Entfärbung ein. Daher wurde Hydroprotopin mit überschüssigem Jod etwa 4 bis 5 Stunden erhitzt, der Alkohol vertrieben und mit schwefliger Säure das unverbrauchte Jod entfernt. Beim Ausschütteln aus alkalischer Lösung mit Aether konnten die typischen Warzen des Protopins, die etwas über 200^0 schmolzen, erhalten werden. Bei längerer Einwirkung von Jod scheint teilweise eine andere Zersetzung vor sich zu gehen.

Durch diesen Versuch wurde am überzeugendsten bewiesen, daß die Formel von Hopfgartner für das Hydroprotopin, die zwei Kohlenstoffatome weniger als Protopin zeigt, nicht stimmen kann.

(Schluß folgt.)

Diesem Heft liegt ein Prospekt der Fa. Dr. Thilo & Co., Mainz, betreffend Chloraethyl „Dr. Thilo“, bei.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.




ARCHIV

DER

PHARMAZIE

herausgegeben

vom

Deutschen Apotheker-Verein

unter Redaktion von

E. Schmidt und **H. Beckurts.**

Band 250. Heft 9.

(Schluss des Bandes.)



BERLIN.

Selbstverlag des Deutschen Apotheker-Vereins.

1912.




Ausgegeben den 25. November 1912.

INHALT.

Eingegangene Beiträge.

F. Lehmann, Zur quantitativen Ausmittelung des Arsens.

W. Becker, Ueber vergleichende Quecksilberbestimmungen nach Farup und nach Schumacher-Jung im Harn.

H. Schulze und **E. Bierling**, Ueber die Alkaloide von Aconitum Lycoctonum.

E. Schmidt, Ueber einige Abkömmlinge des Pyridins.

(Geschlossen den 15. XI. 1912.)

Anzeigen.

c) Oxydation des Protopinmethins mit Kaliumpermanganat.

Aus dreimal drei Gramm Protopin wurde die Methinbase dargestellt und diese, so wie sie nach dem Abdampfen des Aethers heraus kam, zur Oxydation benutzt. Die Oxydation wurde in drei Portionen in folgender Weise ausgeführt: 2.5 g rohe Methinbase wurden in etwa 50 ccm Aceton, das über Kaliumpermanganat destilliert war, gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei Zimmertemperatur ganz allmählich fein gepulvertes Kaliumpermanganat zugesetzt und mit einem Rührwerk die Mischung in Bewegung gehalten. Die erste Menge Permanganat brauchte einige Zeit bis zur Entfärbung, dann ging aber das Verschwinden der roten Färbung ziemlich schnell. Es wurden auf die angegebene Menge Protopinmethin etwa 3 g Kaliumpermanganat zugegeben, in den beiden anderen Fällen etwa äquivalente Mengen. Mit der Oxydation wurde immer erst aufgehört, wenn die rote Farbe eine längere Zeit bestehen blieb. Die Acetonmutterlauge (α) wurde von dem Braunsteinniederschlage (β) abgesaugt.

α) Die Acetonmutterlauge lieferte nach dem Abdestillieren einen sirupösen Rückstand, der wieder in etwas Aceton gelöst und im Scheidetrichter mit alkalischem Wasser verdünnt wurde. Nach dem Ausschütteln mit Aether und nachher mit Chloroform wurde ein basischer Körper erhalten. Die ausgeätherte Lösung wurde sauer gemacht, wobei nur eine leichte Trübung eintrat. Der Aether nahm diese Säure auf, der Rückstand aus der Aetherlösung wurde zu der Säure gegeben, die aus dem Braunsteinniederschlag erhalten wurde.

Der rohe basische Körper gab zwar in seiner sauren Lösung mit Jodkalium und mit Salpetersäure Niederschläge, doch eigneten sich diese Salze nicht zum Umkrystallisieren. Ebensowenig konnte eine Reinigung über das Sulfat ausgeführt werden, da auch dieses schlecht krystallisiert zu erhalten war. Durch öftere Lösung in Schwefelsäure und Ausschütteln mit Chloroform aus alkalischer Lösung konnte der Körper oder wohl vielmehr das Gemisch ebenfalls nicht zur Krystallisation gebracht werden. Eine Reinigung wurde deshalb durch fraktionierte Fällung mit Goldchloridlösung vorgenommen. Sämtliche ausgeschüttelten Rückstände wurden in Salzsäure gelöst und mit einer dünnen, mit Salzsäure versetzten Goldchloridlösung gefällt. Die erste Fällung sah noch braun aus, die zweite und dritte Fällung wurde immer heller. Die Goldsalze wurden abgesaugt, zur Reinigung in Alkohol gelöst und heißes Wasser bis zur Trübung zugesetzt. In den so gereinigten Goldsalzen

wurde das Gold folgendermaßen bestimmt, um den basischen Körper unverändert zurückzuerhalten. Das bis zum konstanten Gewicht getrocknete Goldsalz wurde in wenig Alkohol gelöst, mit Wasser verdünnt und mit Schwefelwasserstoff behandelt. Das Goldsulfid wurde durch ein aschefreies Filter filtriert und darin das Gold durch Veraschung bestimmt.

Fällung 1: 0,5040 g lieferten 0,1028 g Gold = 20,4% Au.
Fällung 2: 0,3380 g lieferten 0,0662 g Gold = 19,6% Au.
Fällung 3: 0,0952 g lieferten 0,0192 g Gold = 20,0% Au.

Aus der Mutterlauge schied sich nach dem Einengen noch etwas Goldsalz ab.

Fällung 4: 0,3320 g lieferten 0,0910 g Gold = 27,4% Au.

Aus der vom Goldsulfid abfiltrierten Flüssigkeit konnten die geringen Mengen des basischen Körpers leider auch nicht in gut krystallisierter Form erhalten werden, so daß eine weitere Bearbeitung vorläufig mit dem wenigen Material nicht möglich war. Was die Goldbestimmung anbetrifft, so läßt sich daraus noch kein Schluß ziehen. Die vierte Goldbestimmung aus der Mutterlauge nähert sich dem Wert, den eine unveränderte Methinbase oder Protopin aufweisen würden. Auch die Resultate der Goldbestimmungen der Fällungen 1—3 lassen sich noch nicht erklären. Sollte sich aus der Methinbase ein Körper gebildet haben, in dem eine Karboxylgruppe sich laktonartig mit dem Stickstoffatom verknüpft hätte, und bildete dieser Körper ein anormales Goldsalz, so würde sich ein Wert von 17,2% Au berechnen.

β) Der Braunsteinniederschlag bestand voraussichtlich aus einem Gemisch von Mangandioxyd und dem Kaliumsalz der entstandenen Säure. Er wurde mehrmals mit heißem Wasser und einigen Glasperlen geschüttelt. Nach dem Absaugen und Auswaschen wurde das gelbliche, klare, alkalisch reagierende Filtrat etwas eingeengt und zuerst alkalisch mit Aether ausgeschüttelt. Es blieb nur ein geringer Rückstand nach dem Verdunsten des Aethers. Beim Ansäuern der Flüssigkeit mit Schwefelsäure fiel ein reichlicher Niederschlag, der zuerst mit Aether ausgeschüttelt, dann mit Aether im Perforator bis zur Erschöpfung ausgezogen wurde. Die rohe Säure war löslich in Alkohol, Benzol, Essigäther, Eisessig, etwas schwerer in Aether und in heißem Wasser. Aus keinem Lösungsmittel konnte sie krystallinisch erhalten werden.

Zur Reinigung wurde die Säure in das Baryumsalz dadurch übergeführt, daß sie mit Baryumkarbonat solange in wässeriger Lösung digeriert wurde, bis die Lösung neutral reagierte. Das

Baryumsalz resultierte beim Einengen als blättchenförmige dünne Lamellen, aus der Lösung konnte mit Alkohol noch ein reichlicher gelatinöser Niederschlag erhalten werden. Eine Baryumbestimmung eines so gefällten Produktes ergab 32,8% Ba. Der Wert liegt in der Mitte zwischen dem für Hydrastsäure berechneten und dem einer einbasischen Säure, die den Benzolring, eine Methylenoxydgruppe und vielleicht noch eine Methylgruppe enthält. Daß ein Säuregemisch vorliegen konnte, erklärte schon die mangelhafte Krystallisationsfähigkeit. Die Lösung der Baryumsalze wurde deshalb fraktioniert mit Alkohol gefällt. Die so erhaltenen Niederschläge wurden wieder gelöst, mit Phosphorsäure die Säure in Freiheit gesetzt und dann die Flüssigkeit mit Aether perforiert. Die aus der Perforation der Mutterlauge erhaltene Säure konnte zuerst krystallisiert erhalten werden. Wird der Aetherrückstand mit Eisessig angerieben und nach dem Verdunsten in Essigäther gelöst, so schieden sich feine dünne Nädelchen aus, die nach öfterem Umkrystallisieren aus Essigäther bei 188° unter Aufschäumen schmolzen. Das dabei gebildete Anhydrid schmolz nach dem Erstarren bei 174°. Methylenoxydgruppen konnten nachgewiesen werden, die Säure erwies sich als stickstofffrei. Durch alle diese Angaben charakterisiert sich diese Säure als Hydrastsäure, deren Bildung ja auch von vornherein erwartet werden mußte. Da mir nur mehrere Zentigramm zur Verfügung standen, so konnten weitere Identitätsprüfungen noch nicht ausgeführt werden.

D. Anhang.

Kryptopin.

Kryptopin, das mit dem Protopin zusammen aus dem Opium gewonnen wird, ist vor kurzer Zeit erst von Pictet und Kramers[1]) näher beschrieben und untersucht worden. Aus den dort gemachten Angaben tritt die chemische Verwandtschaft des Kryptopins mit dem Protopin schon recht deutlich hervor.

1. Kryptopin löst sich ebenso wie Protopin leicht in Chloroform, weniger in Alkohol, sehr schwer in Aether, gar nicht in Wasser und Alkalien.

2. Eine Phenolgruppe konnte in beiden Alkaloiden nicht nachgewiesen werden.

3. Ebensowenig eine alkoholische Hydroxylgruppe.

4. Beide Alkaloide lieferten kein Oxim.

[1]) Berichte 43, 1329 (1910).

5. In beiden Alkaloiden ist eine Methylenoxydgruppe vorhanden.

6. Nach pharmakologischen Untersuchungen gehört Kryptopin in die Protopingruppe.

Es unterscheiden sich die beiden Alkaloide dadurch, daß Kryptopin zwei Methoxylgruppen enthält, die, wie es im theoretischen Teil näher erörtert wurde, eine Methylenoxydgruppe des Protopins vertreten.

Pictet und Kramers vermuten, daß „vielleicht das fünfte Sauerstoffatom an zwei Kohlenstoffatome gebunden ist, in ähnlicher Weise wie im Narkotin und Hydrastin". In diesen beiden Alkaloiden handelt es sich aber um eine Laktongruppe, für die zwei Sauerstoffatome erforderlich wären. An ein indifferentes Sauerstoffatom, wie es im Morphin vorliegt, zu denken, scheint mir nach den Reaktionen des Protopins ausgeschlossen.

Um meine Vermutung, daß im Protopin zwei Methylenoxydgruppen vorhanden wären, zu stützen, mußten einige eigene Versuche mit dem Alkaloid Kryptopin vorgenommen werden, durch die die Verwandtschaft der beiden Alkaloide noch deutlicher erkannt wurde.

Pictet und Kramers geben an, da sie mit Zinn und Salzsäure keine Einwirkung erhalten haben, daß Kryptopin von naszierendem Wasserstoff nicht angegriffen werde. Analog der Reduktion des Protopins konnte aber Kryptopin glatt zu „Hydrokryptopin" reduziert werden:

1 g Kryptopin wurde in 25 ccm verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit Wasser auf etwa 200 ccm verdünnt, so daß in der Kälte alles gelöst blieb. Dazu wurde in kleinen Portionen 200 g 5%iges Natriumamalgam gegeben. In der Kälte schieden sich sehr bald große, weiße Flocken aus, die durch kurzes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst wurden. Weiterhin genügte die Reaktionswärme, um nichts ausscheiden zu lassen. Natürlich muß die Lösung durch öfteren Zusatz von Schwefelsäure sauer gehalten werden. Nach Beendigung der Wasserstoffentwickelung wurde filtriert, mit Natronlauge alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der auf etwa 30 ccm eingedampfte Aether wurde langsam verdunstet, wodurch schöne, weiße Kryställchen erhalten wurden, die bei 182—183° ohne Aufschäumen schmolzen.

Dieses „Hydrokryptopin" gab nun dieselben Reaktionen, wie das Hydroprotopin. Wurde Kryptopin mit Benzoylchlorid erwärmt, so färbte es sich ebenso wie Protopin gelb oder rot. Hydrokryptopin blieb mit Benzoylchlorid farblos. Es entstand eine Lösung, die nach

etwa 10 Minuten Erwärmen im Wasserbade, also etwas später wie bei Hydroprotopin, kleine Kryställchen ausschied. Nach dem Erkalten wurde Aether zugesetzt, nach der Klärung abgesaugt und mit Aether nachgewaschen. Die Kryställchen waren in Wasser löslich, ihre Lösung gab mit Silbernitrat Fällung von Chlorsilber, Natronlauge gab keine Trübung mehr. Aus der Lösung nahm beim Ausschütteln Aether nichts auf. Mit Chlorammon konnten die Krystalle ausgesalzen werden. Es war also auch hier das Chlorid einer quartären Base entstanden.

Das *Reduktionsprodukt* zeigte folgende Färbungen:

1. Konzentrierte Schwefelsäure färbte rotviolett, über Rotbraun allmählich schmutzig grau, vom Rande her blau, später ganz blau.

2. Fröhde's Reagens färbte violett, allmählich schmutzig grauviolett, später vom Rande her grün, bald ganz dunkelgrün.

Das *Chlorid der quartären Base* färbte sich durch

1. konzentrierte Schwefelsäure nicht, bei viel Substanz ganz schwach rosa.

2. Fröhde's Reagens rein gelb, bald vom Rande her blau (beim Umrühren natürlich grün), später ganz blau.

Nach diesen Untersuchungen, die ich wegen der Aufklärung der Methylenoxydgruppen des Protopins ausführen mußte, kann wohl kaum ein Zweifel mehr an der chemischen Uebereinstimmung der beiden Alkaloide — abgesehen von den Seitenketten — sein. Die Erforschung der chemischen Konstitution des Kryptopins fällt somit mit der des Protopins zusammen. Ich darf mir wohl vorbehalten, in Hinblick auf diese Erfolge die Resultate, die das Studium des Protopins weiter ergeben wird, auf das Kryptopin anwenden zu dürfen.

Die Frage, an welcher Stelle die beiden Methoxylgruppen im Kryptopin stehen, wird sich vorläufig noch nicht entscheiden lassen. Brown und Perkin[1]) haben bei der Oxydation des Kryptopins Metahemipinsäure erhalten. Wenn bei der Oxydation der Isochinolinring sich gespalten hätte, so entspräche die Bildung der Metahemipinsäure im Kryptopin genau der Bildung der Hydrastsäure im Protopin, und die Methoxylgruppen ständen als Seitenketten im Isochinolinring, andererseits die eine Methylenoxydgruppe des Kryptopins im freien Benzolring. Hat sich aber die Metahemipinsäure aus dem freien Benzolring gebildet, so müßte man

[1]) Proc. Chem. Soc. (1891), 166.

die Seitenketten dort in anderer Stellung annehmen, als es beim Protopin vorgeschlagen wurde. Sie könnten dann etwa so angeordnet sein, wie im Dicentrin und Glaucin angenommen wird. Diese beiden Alkaloide kommen mit dem Protopin zusammen in Fumariaceen vor.

OCH_3
$.OCH_3$
H_2 H
CH_3N .O CH_2
H_2 .O
H_2

Dicentrin (?).

OCH_3
$.OCH_3$
H_2 H
CH_3N $.OCH_3$
H_2 $.OCH_3$
H_2

Glaucin.

In diesem Falle könnte sich die Hydrastsäure beim Protopin aus beiden Ringsystemen gebildet haben. Die Arbeit der englischen Forscher ist nur in den Proceedings veröffentlicht, wo Einzelheiten nicht zu ersehen sind. Man wird also die Entscheidung über die Stellung der verschiedenen Seitenketten im Kryptopin vertagen müssen, bis aus diesem Alkaloid nochmals eine Säure als Oxydationsprodukt erhalten wird.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut
der Universität Berlin.

Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin.

Von C. Mannich und W. Krösche.

(Eingegangen den 23. IX. 1912.)

Formaldehyd reagiert bekanntlich mit Ammoniak anders als die homologen aliphatischen Aldehyde. Als Kondensationsprodukt erhält man nicht einen Körper, der durch Vereinigung von je einem Molekül Formaldehyd und Ammoniak entstanden ist, vielmehr bildet sich ein komplizierter gebautes Molekül, das Hexamethylentetramin, gemäß der Gleichung

$$6\,CH_2O + 4\,NH_3 = 6\,H_2O + (CH_2)_6N_4.$$

Wenn man die folgenden beiden[1], [2]) für Hexamethylentetramin bevorzugten Konstitutionsformeln betrachtet,

```
       /CH2-N=CH2                    CH2----------N
I.  N<-CH2-N=CH2          II.      /            / |
       \CH2-N=CH2                N-CH2-N<CH2      CH2
                                   \       CH2\   |
                                     CH2----------N
```

so erkennt man, daß jede von ihnen mindestens ein Stickstoffatom enthält, das mit drei Methylengruppen in direkter Bindung steht. Man kann sich daher wohl vorstellen, daß bei der Hydrolyse des Hexamethylentetramins als Zwischenprodukt eine Substanz der Formel: $N(CH_2.OH)_3$ entsteht, die als Tri-methanolamin zu bezeichnen wäre.

In der vorliegenden Abhandlung werden nun eigenartige Kondensationsprodukte aus Formaldehyd, Ammoniak und Substanzen der Antipyrinreihe beschrieben, die als Abkömmlinge des hypothetischen Tri-methanolamins aufzufassen sind.

Die Auffindung dieser Substanzen ist auf einen Zufall zurückzuführen. Es war beobachtet worden, daß eine wässerige Lösung von salicylsaurem Antipyrin (Salipyrin) und Hexamethylentetramin

[1]) Lösekann, Chem.-Ztg. 14, 1408 (1890).
[2]) Duden-Scharff, A. 288, 218 (1895).

nach einiger Zeit Krystalle abschied, die den Charakter eines salicylsauren Salzes trugen.

Weitere Versuche ergaben, daß zahlreiche Säuren mit einer Lösung von Hexamethylentetramin und Antipyrin unter Bildung von schwer löslichen Salzen reagieren. Besonders rasch wirkt Salzsäure, die schon nach wenigen Sekunden in einer Lösung von Antipyrin und Hexamethylentetramin einen weißen Niederschlag gibt. Dasselbe schwer lösliche salzsaure Salz erhält man auch, wenn man Lösungen von Formaldehyd, Antipyrin und Chlorammonium miteinander mischt. Es ist mithin gleichgültig, in welcher Reihenfolge die Komponenten: Antipyrin, Formaldehyd, Ammoniak und Salzsäure aufeinander einwirken, immer entsteht dasselbe schwer lösliche salzsaure Salz.

Läßt man von diesen vier Komponenten das Ammoniak fort, d. h. läßt man nur Antipyrin, Formaldehyd und Salzsäure aufeinander einwirken, so erhält man nach einiger Zeit zwar ebenfalls Krystalle, die aber das salzsaure Salz eines ganz anderen Körpers sind, nämlich des bereits bekannten Methylenbisantipyrins:

$$2 \times \left[\begin{array}{c} N.C_6H_5 \\ CH_3.N \quad\quad CO \\ CH_3.C = CH \end{array}\right] + CH_2O =$$

Antipyrin.

$$H_2O + \begin{array}{c} N.C_6H_5 \\ CH_3.N \quad\quad CO \\ CH_3.C = C- \end{array} CH_2 \begin{array}{c} N.C_6H_5 \\ OC \quad\quad N.CH_3 \\ -C = C.CH_3 \end{array}$$

Methylenbisantipyrin.

Daraus ergibt sich, daß zur Bildung des oben erwähnten schwer löslichen salzsauren Salzes die Gegenwart von Ammoniak — sei es in Form von Hexamethylentetramin, sei es in Form von Chlorammonium — erforderlich ist.

Das aus Antipyrin, Hexamethylentetramin und Salzsäure hergestellte salzsaure Salz ergab bei der Analyse einen Chlorgehalt von nur 5,6%. Daraus war zu schließen, daß es sich hier um eine Substanz von hohem Molekulargewicht handelte, denn diesem Chlorgehalt entspricht ein Molekulargewicht von etwa 640. Weitere sorgfältige Analysen sowohl des salzsauren Salzes als der daraus abgeschiedenen bei 260° schmelzenden freien Base führten zur Aufstellung der Formel: $C_{36}H_{39}O_3N_7$. Diese Formel für die neue Base wurde durch das Ergebnis einer Molekulargewichtsbestimmung bestätigt.

Demnach verläuft die Reaktion zwischen Antipyrin, Hexamethylentetramin und Salzsäure nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Antipyrin.}}{6\,C_{11}H_{12}ON_2} + \underset{\text{Hexamethylentetramin.}}{(CH_2)_6N_4} + 4\,HCl = 2\,C_{36}H_{39}O_3N_7.HCl + 2\,NH_4Cl$$

Wenn man für die Darstellung der neuen Base von Antipyrin, Formaldehyd und Chlorammonium ausgeht, läßt sich der Prozeß durch folgende Gleichung veranschaulichen:

$$\underset{\text{Antipyrin.}}{3\,C_{11}H_{12}ON_2} + \underset{\text{Formaldehyd.}}{3\,CH_2O} + NH_4Cl = C_{36}H_{39}O_3N_7.HCl + 3\,H_2O$$

Ein Einblick in die Konstitution des Kondensationsproduktes konnte durch hydrolytische Spaltung gewonnen werden. Gegen Alkalien erwies sich die Substanz als recht beständig, dagegen gelang es, durch Kochen mit Salzsäure eine Aufspaltung zu erreichen.

Beim Kochen mit Salzsäure geht das Kondensationsprodukt allmählich in Lösung, gleichzeitig tritt Geruch nach Formaldehyd auf. Läßt man die Flüssigkeit dann abkühlen, so krystallisiert nach einiger Zeit das Bichlorhydrat des Methylenbisantipyrins aus. Dampft man die Mutterlauge zur Trockne und befreit den Rückstand durch Auskochen mit Methylalkohol vom Methylenbisantipyrin, so hinterbleibt Chlorammonium.

Die Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ wird mithin beim Kochen mit Salzsäure zersetzt unter Bildung von Formaldehyd, Methylenbisantipyrin und Chlorammonium.

Für die Deutung der Konstitution der Base ist dieses Resultat nur mit Vorsicht zu verwerten. Man darf nicht etwa den Schluß ziehen, daß das als Spaltprodukt erhaltene Methylenbisantipyrin im Molekül der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ schon vorgebildet ist. Denn es ist wohl möglich, daß als primäre Spaltprodukte Antipyrin und Formaldehyd auftreten, die dann unter dem kondensierenden Einfluß der Salzsäure sich erst zu Methylenbisantipyrin vereinigen.

Eine Entscheidung der Frage, ob das Methylenbisantipyrin erst in sekundärer Reaktion entstanden war, mußte möglich sein, wenn es gelang, den bei der Spaltung der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ auftretenden Formaldehyd im Momente des Entstehens zu binden und dadurch die sekundäre Bildung von Methylenbisantipyrin zu verhindern.

Für die experimentelle Durchführung dieser Idee schien es das geeignetste Mittel zu sein, die Spaltung der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ statt

mit Salzsäure mit *schwefliger Säure, bezw. mit Natriumbisulfit* durchzuführen. Formaldehyd reagiert bekanntlich mit Natriumbisulfit momentan unter Bildung des recht beständigen formaldehydschwefligsauren Natriums. Freilich hatte die Ausführung dieses Versuches nur dann einen Zweck, wenn festgestellt war, daß Methylenbisantipyrin durch Natriumbisulfit nicht verändert wird. Andernfalls hätte das Fehlen von Methylenbisantipyrin unter den Spaltprodukten der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ natürlich keinerlei Beweiskraft gehabt. Wie zu erwarten, erwies sich aber Methylenbisantipyrin beim Kochen mit Natriumbisulfit und schwefliger Säure ganz beständig.

Die Spaltung der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ durch Kochen mit Natriumbisulfitlösung und schwefliger Säure verläuft viel langsamer als bei Verwendung von Salzsäure, ist aber sonst ohne Schwierigkeiten durchführbar. *Als Spaltprodukt tritt dabei nicht Methylenbisantipyrin auf, vielmehr erscheint statt dessen Antipyrin.*

Damit ist bewiesen, daß das bei der Hydrolyse der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ mittels Salzsäure auftretende Methylenbisantipyrin ein sekundäres Produkt ist, und daß *der Komplex des Methylenbisantipyrins im Molekül der Base* $C_{36}H_{39}O_3N_7$ *nicht vorgebildet ist. Primäre Spaltprodukte sind mithin Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak.* Die Reaktion zwischen Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak unter dem Einfluß von Säure ist daher ein umkehrbarer Prozeß:

$$3\,C_{11}H_{12}ON_2 + NH_3 + 3\,CH_2O \rightleftarrows C_{36}H_{39}O_3N_7 + 3\,H_2O.$$

Versucht man zu erklären, in welcher Weise die auf der linken Seite der Gleichung stehenden 7 Moleküle zur Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ sich vereinigen, so ergibt sich zunächst aus der Betrachtung der Konstitutionsformel des Antipyrins, daß wahrscheinlich das in 4-Stellung des Pyrazolonkernes befindliche Wasserstoffatom an der Reaktion beteiligt sein wird. Die anderen 11 Wasserstoffatome des Antipyrins, die in der Phenylgruppe bezw. den beiden Methylgruppen sich befinden, dürften wenig reaktionsfähig sein. In Uebereinstimmung mit dieser Annahme vermag das 4-Dimethylaminoantipyrin (Pyramidon) mit Formaldehyd und Ammoniak sich

```
           N.C6H5                          N.C6H5
CH3.N2 /  1  \ 5CO              CH3.N /      \ CO
     |         |                     |         |
CH3.C3 ====== 4CH              CH3.C ====== C.N(CH3)2
     Antipyrin.                       Pyramidon.
```

nicht zu kondensieren. Wohl aber reagieren andere Antipyrinderivate, in denen die 4-Stellung nicht besetzt ist, in gleicher Weise wie Antipyrin.

Die Formel $C_{36}H_{39}O_3N_7$ läßt sich somit auflösen in

$$\left[\begin{array}{ccc} & N.C_6H_5 & \\ CH_3.N\diagup & & \diagdown CO \\ | & & | \\ CH_3.C & \text{———} & C \end{array}\right]_3 N[C_3H_6]$$

Da nun bei der Hydrolyse der Base außer Antipyrin und Ammoniak nur Formaldehyd entsteht, so ist anzunehmen, daß der in der obigen Formel noch nicht aufgelöste Komplex C_3H_6 in Form von drei Methylengruppen vorhanden ist. Die Formel läßt sich daher weiter aufklären zu

$$\left[\begin{array}{ccc} & N.C_6H_5 & \\ CH_3.N\diagup & & \diagdown CO \\ | & & | \\ CH_3.C & \text{———} & C \end{array}\right]_3 N[CH_2]_3$$

Die Methylengruppen können nun nach den oben gemachten Ausführungen nicht in der Weise gebunden sein, daß sie die Antipyrinreste miteinander verknüpfen; denn wenn die Gruppierung des Methylenbisantipyrins im Molekül der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ vorgebildet wäre, so hätte bei der Spaltung mit schwefliger Säure Methylenbisantipyrin entstehen müssen, was nicht der Fall war.

Es bleibt somit kaum eine andere Möglichkeit der Anordnung übrig, als daß die drei Methylengruppen das Stickstoffatom mit den drei Antipyrinresten verknüpfen. Man gelangt dann zu der Formel: $N[CH_2—(C_{11}H_{11}ON_2)]_3$.

Die Base kann mithin als Tris-antipyril-tris-methylenamin bezeichnet werden.

Es ist oben die Annahme gemacht worden, daß das in der 4-Stellung des Antipyrins befindliche Wasserstoffatom dasjenige ist, welches sich an der Reaktion beteiligt. Man würde die Formel daher folgendermaßen zu schreiben haben:

$$\left[\begin{array}{ccc} & N.C_6H_5 & \\ CH_3.N\diagup & & \diagdown CO \\ | & & | \\ CH_3.C & \text{====} & C-CH_2 \end{array}\right]_3 \equiv N$$

Es scheint nun nicht gerade wahrscheinlich, daß ein Körper dieser Konstitution durch Säuren in Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak zerlegt wird. Vermutlich dürfte die Bindung zwischen

der Methylengruppe und dem Kohlenstoffatom des Antipyrins durch Hydrolyse garnicht, und die Bindung zwischen der Methylengruppe und dem Stickstoffatom nur schwierig zu lösen sein.

Diese Verhältnisse nötigen dazu, eine befriedigendere Formulierung zu suchen. Sie läßt sich finden in der Annahme, daß das Antipyrin in einer tautomeren Enolform reagiert:

$$\begin{array}{ccc} & N.C_6H_5 & \\ CH_3.N\diagup & & \diagdown C.OH \\ | & & \| \\ CH_3.C & = & C \end{array}$$

Dem Antipyrin wird zwar ganz allgemein die Ketoformel zugeschrieben, es sei aber daran erinnert, daß Antipyrinlösungen mit Eisenchlorid sich intensiv rot färben, was vielleicht mit einer Enolisierung des Antipyrins zusammenhängt.

Gibt man dem Antipyrin die Enolformel, so wäre das Tris-antipyril-tris-methylenamin zu schreiben:

$$\left.\begin{array}{l} C_{11}H_{11}N_2-O-CH_2 \\ C_{11}H_{11}N_2-O-CH_2 \\ C_{11}H_{11}N_2-O-CH_2 \end{array}\right\rangle N.$$

Diese Formel wird sowohl der Synthese, als auch dem Abbau der Base $C_{36}H_{39}O_3N_7$ vollständig gerecht. Insbesondere vermag sie zu erklären, daß die hydrolytische Spaltung zu Antipyrin, Formaldehyd und Ammoniak führt. Man kann sich vorstellen, daß zunächst Antipyrin abgespalten wird unter Bildung des hypothetischen Trimethanolamins: $N(CH_2.OH)_3$, dessen Skelett wahrscheinlich auch im Molekül des Hexamethylentetramins enthalten ist. Das Trimethanolamin zerfällt dann gerade wie Hexamethylentetramin bei weiterer Hydrolyse in Formaldehyd und Ammoniak.

Damit dürfte die Konstitution der Base als ein *Tris-antipyrylderivat des hypothetischen Trimethanolamins in befriedigender Weise aufgeklärt sein.*

Ganz ähnlich dem Antipyrin reagiert das p-Tolyl-dimethylpyrazolon (Tolypyrin) mit Hexamethylentetramin und Salzsäure oder mit Formaldehyd und Chlorammonium unter Bildung einer Base $C_{39}H_{45}O_3N_7$, die als Tris-tolypyryl-tris-methylenamin zu bezeichnen ist. Auch diese Base liefert bei der Spaltung mit schwefliger Säure die Ausgangsstoffe Tolypyrin, Formaldehyd und Ammoniak zurück. Bei der Hydrolyse mit Salzsäure hingegen bildet sich Methylenbistolypyrin, das auch aus Formaldehyd und Tolypyrin direkt erhalten werden konnte.

In der gleichen Weise kondensiert sich das Phenyl-äthyl-methyl-pyrazolon (Homoantipyrin) mit Hexamethylentetramin und Salzsäure, bezw. mit Formaldehyd und Chlorammonium zu einer Base, die sich bei der Hydrolyse genau so verhält, wie die entsprechenden Basen aus Antipyrin und Tolypyrin. Sie ist daher als Tris-homo-antipyryl-tris-methylenamin anzusprechen.

Daß die Bildung schwer löslicher Produkte aus Antipyrin, Hexamethylentetramin und Säuren noch nicht beobachtet ist, muß eigentlich Wunder nehmen, da es sich hier um viel gebrauchte Arzneimittel handelt, die in den verschiedensten Kombinationen angewendet werden. Jedenfalls ist durch vorliegende Untersuchung festgestellt, daß Antipyrin und Hexamethylentetramin nicht gleichzeitig als Arzneimittel verabreicht werden dürfen, da sie mit der Salzsäure des Magensaftes notwendigerweise unter Bildung von Tris-antipyryl-tris-methylenamin reagieren müssen[1]). Die letztere Base ist aber — wohl wegen ihrer geringen Löslichkeit — physiologisch ganz unwirksam.

Experimenteller Teil.

Salzsaures Salz des Tris-antipyryl-tris-methylenamins:

$$\left.\begin{matrix}(C_{11}H_{11}ON_2)-CH_2 \\ (C_{11}H_{11}ON_2)-CH_2 \\ (C_{11}H_{11}ON_2)-CH_2\end{matrix}\right\rangle N . HCl.$$

Zu einer Lösung von 24 g Antipyrin in 50 ccm Wasser wurde eine Lösung von 2,8 g Hexamethylentetramin in 10 ccm Wasser gegeben und diese Mischung mit 8 ccm Salzsäure von 38% versetzt. Die Reaktion setzte bald ein, indem sich allmählich ein krystallinischer Körper abschied. Nach 24 Stunden wurde das reichlich ausgefallene Krystallmehl von der Flüssigkeit durch Absaugen getrennt, mit Wasser nachgewaschen und aus der vierfachen Menge Alkohol umkrystallisiert. Lufttrocken hatte das Produkt bei raschem Erhitzen den Schmelzpunkt 178°. Die Ausbeute betrug 20 g.

Das Salz stellt ein feines weißes Krystallmehl dar, das leicht in Methylalkohol und heißem Alkohol, schwerer in Chloroform und sehr schwer in Wasser, Essigester und Toluol löslich ist. Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt das Salz an Gewicht ab. Nach 24 Stunden

[1]) Darauf habe ich bereits in einer kurzen Notiz in der „Apotheker-Zeitung" (1912, No. 56, 535) hingewiesen. M.

ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Schmelzpunkt liegt nun scharf bei 206°. Das trockene Salz ist in kaltem Alkohol leicht löslich, aus dem sich bei geringem Wasserzusatz (10%) das obige krystallwasserhaltige Salz sofort abscheidet.

0,9032 g Substanz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure 0,1274 g.

0,4300 g Substanz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure 0,0608 g.

Berechnet für $C_{36}H_{40}O_3N_7Cl \cdot 6\,H_2O$:	Gefunden:	
13,96	14,10	14,14

Analyse des wasserfreien Salzes:

0,1394 g Substanz: 0,3374 g CO_2; 0,0784 g H_2O.
0,1352 g Substanz: 0,3269 g CO_2; 0,0755 g H_2O.
0,1822 g Substanz: 23,9 ccm N (18°, 747 mm)[1]).
0,1430 g Substanz: 18,1 ccm N (14°, 762 mm).
0,3494 g Substanz: 0,0802 g AgCl.
0,3122 g Substanz: 0,0693 g AgCl.

Berechnet für $C_{36}H_{40}O_3N_7Cl$:		Gefunden:	
C	66,07%	66,01	65,94
H	6,17%	6,29	6,25
N	15,00%	15,18	15,09
Cl	5,42%	5,68	5,49

Dasselbe Salz konnte auch in der nachstehend beschriebenen Weise aus Antipyrin, Chlorammonium und Formaldehyd erhalten werden:

Lösungen von 3,8 g Antipyrin in 8 g Wasser und 1,06 g Ammoniumchlorid in 4 g Wasser wurden gemischt und mit 1,8 g Formaldehydlösung von 35% versetzt. In wenigen Minuten war das Ganze zu einem Krystallbrei erstarrt. Die Ausbeute betrug ca. 3,8 g, war also nach diesem Verfahren um 20% größer als bei der Darstellung aus Antipyrin, Hexamethylentetramin und Salzsäure.

Tris-antipyryl-tris-methylenamin: $N \begin{cases} CH_2-(C_{11}H_{11}ON_2) \\ CH_2-(C_{11}H_{11}ON_2) \\ CH_2-(C_{11}H_{11}ON_2) \end{cases}$.

20 g des vorstehend beschriebenen salzsauren Salzes vom Schmelzpunkt 178° wurden in 80 g kochendem Alkohol gelöst und 8 g Natronlauge von 15% sowie 200 g Wasser hinzugefügt. Es erfolgte sofort Krystallabscheidung. Nach ca. 24 Stunden wurde vom Niederschlage abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Die Ausbeute betrug 15 g. Der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag bei 255—260°. Nach dem Trocknen und Umkrystallisieren

[1]) Alle Stickstoffbestimmungen über 50%iger Kalilauge.

aus der doppelten Menge Methylalkohol bildete der Körper derbe Krystalle vom Schmelzpunkt 259—260°.

Er ist leicht löslich in Methylalkohol, Chloroform, Alkohol und Aceton, wenig löslich in Essigester und unlöslich in Wasser. Wird der Körper nicht aus starkem, sondern aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert, so enthält er Krystallwasser. Derartige Präparate zersetzen sich allmählich, wobei das Gewicht abnimmt und der Schmelzpunkt sinkt. Die aus starkem Methylalkohol umkrystallisierte Substanz ist indessen gut haltbar.

0,1634 g Substanz: 0,4191 g CO_2; 0,0945 g H_2O.
0,1752 g Substanz: 0,4482 g CO_2; 0,1012 g H_2O.
0,1702 g Substanz: 23,1 ccm N (20°, 763 mm).
0,2562 g Substanz: 35,4 ccm N (20°, 748 mm).

Berechnet für $C_{36}H_{39}O_3N_7$:		Gefunden:	
C	69,97%	69,93	69,77
H	6,37%	6,47	6,46
N	15,88%	15,88	15,84

Molekulargewichtsbestimmung nach der Siedemethode im Apparat von Beckmann:

Lösungsmittel 30 g Chloroform.

1. 0,7490 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0,150°.
2. 1,2430 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0,265°.
3. 1,7998 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0,390°.
4. 2,2398 g Substanz erhöhten den Siedepunkt um 0,477°.

Berechnet für $C_{36}H_{39}O_3N_7$	Gefunden:			
Mol.-Gew.:	1.	2.	3.	4.
617,5	609	573	563	573

Einwirkung von Salzsäure auf Tris-antipyryl-tris-methylenamin.

Ein Gemisch von 20 g Tris-antipyryl-tris-methylenamin und 100 g Salzsäure von 10% wurde zum Sieden erhitzt. Nach ca. fünf Minuten langem schwachen Kochen entstand völlige Lösung, wobei gleichzeitig ein deutlicher Geruch nach Formaldehyd auftrat. Zum weiteren Nachweis des Formaldehyds wurde nunmehr die Hälfte der Flüssigkeit abdestilliert. Das Destillat gab folgende Reaktionen, die für Formaldehyd charakteristisch sind:

1. Eine Probe färbte sich auf Zusatz von Morphin und konzentrierter Schwefelsäure violett.

2. Resorcin und konzentrierte Schwefelsäure verursachten in einer anderen Probe Rotfärbung.

Aus dem Rückstand von der Destillation schieden sich im Laufe von 24 Stunden reichlich derbe Krystalle ab. Nach dem

Absaugen der Flüssigkeit, die zwecks weiterer Untersuchung vorläufig stehen blieb, wurden die Krystalle in Wasser gelöst und mit stark verdünnter Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es trat sofort eine Ausscheidung eines Krystallmehles ein, das sich langsam absetzte. Nach dem Absaugen und Umkrystallisieren desselben aus gleichen Teilen Alkohol und Wasser schmolz die lufttrockene Substanz zwischen 155—160°. Nach dreistündigem Erhitzen im Trockenschrank bei 120° stieg der Schmelzpunkt auf 179°. Die Substanz erwies sich als Methylenbisantipyrin.

$$\begin{array}{ccccc} & N.C_6H_5 & & N.C_6H_5 & \\ CH_3.N & & CO \qquad OC & & N.CH_3 \\ | & & | \qquad | & & | \\ CH_3.C & = & C—CH_2—C & = & C.CH_3 \end{array}$$

0,5864 g lufttrockene Substanz verloren im Trockenschrank bei 120° bis zur Gewichtskonstanz 0,0258 g.

Berechnet für $C_{23}H_{24}O_2N_4.H_2O$:	Gefunden:
4,44	4,44

Analyse der wasserfreien Substanz:

0,1292 g Substanz: 0,3355 g CO_2; 0,0716 g H_2O.

0,1214 g Substanz: 15,1 ccm N (21,5°, 768 mm).

Berechnet für $C_{23}H_{24}O_2N_4$:		Gefunden:
C	71,09%	70,82
H	6,23%	6,20
N	14,44%	14,47

Methylenbisantipyrin ist zuerst von Pellizari[1]) und später von Schuftan[2]) und Malcourt[3]) dargestellt worden. Das von letzterem durch Einwirkung von Formaldehyd auf Antipyrin in wässeriger Lösung bereitete, von Stolz[4]) als Methylenbisantipyrin erkannte synthetische Produkt wurde zum Vergleiche mit dem vorliegenden Körper dargestellt. Der Vergleich ergab in jeder Beziehung die Identität beider Präparate.

Die oben erwähnten Mutterlaugen vom Methylenbisantipyrin wurden zur Trockne verdampft und mit ca. 250 g Wasser aufgenommen. Aus dieser Lösung, die bis zum nächsten Tage stehen blieb, schied sich allmählich eine weitere Menge reines Methylenbisantipyrin ab. Die davon abgesaugte Flüssigkeit wurde wiederum verdunstet und der Rückstand bei 100° getrocknet. Nach dem

---

1) Liebigs Annalen 255, 246 (1889).

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **28**, 1181 (1895).

3) Bulletin de la société chim. (3), **15**, 520.

4) Ber. d. deutsch. chem. Ges. **29**, 1826 (1896).

Auskochen des Rückstandes mit wenig Methylalkohol hinterblieben 1,5 g Substanz, die sich als Chlorammonium erwies.

Bei der Spaltung des Tris-antipyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren mithin Formaldehyd, Methylenbisantipyrin und Ammoniak bezw. Chlorammonium beobachtet worden.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Methylenbisantipyrin.

2 g Methylenbisantipyrin wurden mit 20 g Natriumbisulfitlösung und 30 ccm wässeriger schwefliger Säure 20 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der allmählich entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure. Nach dem Erkalten konnte das Methylenbisantipyrin unverändert nahezu quantitativ wieder abfiltriert werden. Dem auf die Hälfte seines Volumens eingedampften Filtrat ließ sich durch Ausschütteln mit Chloroform Antipyrin nicht entziehen. Es hatte mithin die schweflige Säure keinen Einfluß auf das Methylenbisantipyrin ausgeübt.

Salzsaure Salze des Methylenbisantipyrins.

Methylenbisantipyrin gibt mehrere salzsaure Salze, und zwar können je nach den Bedingungen einfach- und doppeltsalzsaures Methylenbisantipyrin entstehen.

1. Bihydrochlorid: $CH_2<\begin{matrix}(C_{11}H_{11}ON_2).HCl\\(C_{11}H_{11}ON_2).HCl\end{matrix}.3\,H_2O$.

Es wurden 2 g Methylenbisantipyrin in 10 ccm 15%iger Salzsäure gelöst. Am nächsten Tage waren derbe Krystalle ausgeschieden, die sich nur aus 10%iger Salzsäure unzersetzt umkrystallisieren ließen. Das lufttrockene Salz schmolz zwischen 120—125°.

0,1615 g Substanz: 0,3168 g CO_2; 0,0904 g H_2O.
0,1534 g Substanz: 14,2 ccm N (20½°, 769 mm).
0,3148 g Substanz: 0,1732 g AgCl.

Berechnet für $C_{23}H_{26}O_2N_4Cl_2.3\,H_2O$:		Gefunden:
C	53,57%	53,50
H	6,26%	6,26
N	10,88%	10,89
Cl	13,76%	13,61

Dieses doppeltsaure Salz, das schon von Schuftan[1]) dargestellt worden ist, bildet derbe spröde Krystalle. Es ist mit stark saurer Reaktion löslich in wenig kaltem Wasser. Auf Zusatz von viel Wasser tritt Dissoziation ein, so daß bei hinreichender Verdünnung

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 28, 1181 (1895).

die freie Base sich ausscheidet. Infolgedessen kann die Salzsäure mit Phenolphthalein als Indikator glatt acidimetrisch bestimmt werden.

Die Annahme, daß aus dem doppeltsalzsauren Methylenbisantipyrin durch Entziehung des Krystallwassers das wasserfreie Salz erhalten werden würde, fand keine Bestätigung. Es trat vielmehr im Vakuumexsikkator bei gewöhnlicher Temperatur, wie im Trockenschrank bei 120° außer dem Wasser auch Salzsäure aus. Das wasserfreie Salz hat sich aber auf andere Weise darstellen lassen und wird weiter unten beschrieben.

2. Monohydrochlorid: $CH_2<\begin{matrix}(C_{11}H_{11}ON_2)\\(C_{11}H_{11}ON_2)\end{matrix}.HCl.3\,H_2O$.

Die Lösung von 1 g doppeltsalzsaurem Methylenbisantipyrin in 1–2 g Wasser wurde der Ruhe überlassen. Nach längerer Zeit — 24 Stunden — waren derbe Krystalle abgeschieden, die nach dem Absaugen und Trocknen an der Luft zwischen 94—95° schmolzen.

0,1327 g Substanz: 0,2788 g CO_2; 0,0774 g H_2O.
0,1798 g Substanz: 18,6 ccm N (22°, 758 mm).
0,3352 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7,05 ccm $^n/_{10}$ KOH.

Berechnet für $C_{23}H_{25}O_2N_4Cl + 3\,H_2O$:		Gefunden:
C	57,65%	57,30
H	6,52%	6,52
N	11,70%	11,94
Cl	7,41%	7,47

Dieses monochlorwasserstoffsaure Methylenbisantipyrin bildet große weiche Krystalle. Es ist leicht löslich in wenig heißem Wasser; mit derselben Menge kaltem Wasser dissoziiert es bereits so stark, daß sich die freie Base abscheidet.

3. Wasserfreies Monohydrochlorid:

$$CH_2<\begin{matrix}(C_{11}H_{11}ON_2)\\(C_{11}H_{11}ON_2)\end{matrix}.HCl.$$

Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt das vorstehend beschriebene Salz unter völliger Verwitterung an Gewicht ab. Nach drei Tagen ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Schmelzpunkt liegt zwischen 100—110°. Der Rückstand besteht aus dem wasserfreien Salz.

0,6842 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur 0,0756 g.

Berechnet für $C_{23}H_{25}O_2N_4Cl.3\,H_2O$:	Gefunden:
11,29	11,05

Analyse des wasserfreien Salzes:

0,1572 g Substanz: 0,3740 g CO_2; 0,0853 g H_2O.
0,1284 g Substanz: 14,6 ccm N (748 mm, 14°).
0,2098 g Substanz bedurften zur Neutralisation 4,95 ccm $^n/_{10}$ KOH.

Berechnet für $C_{23}H_{25}O_2N_4Cl$:		Gefunden:
C	64,99%	64,89
H	5,93%	6,07
N	13,20%	13,31
Cl	8,35%	8,37

4. Wasserfreies Bihydrochlorid:

$$CH_2<\begin{matrix}(C_{11}H_{11}ON_2) . HCl \\ (C_{11}H_{11}ON_2) . HCl.\end{matrix}$$

In der zehnfachen Menge kalten wie heißen Acetons löst sich das einfach salzsaure Methylenbisantipyrin anfangs auf, bald aber scheidet sich ein feines Krystallmehl aus, das nach dem Absaugen und Trocknen zwischen 200—220° schmilzt. Ausbeute 30% des angewandten Salzes.

0,1524 g Substanz: 0,3330 g CO_2; 0,0780 g H_2O.

0,1460 g Substanz: 14,9 ccm N (763 mm, 14°).

0,1650 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7,1 ccm $^n/_{10}$ KOH.

Berechnet für $C_{23}H_{26}O_2N_4Cl_2$:		Gefunden:
C	59,85%	59,59
H	5,68%	5,73
N	12,15%	12,19
Cl	15,38%	15,26

In dem Körper liegt mithin das wasserfreie Bihydrochlorid des Methylenbisantipyrins vor. Das abgesaugte Aceton enthielt demgemäß fast nur freies Methylenbisantipyrin.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-antipyryl-tris-methylenamin.

2 g Tris-antipyryl-tris-methylenamin wurden mit 20 g Natriumbisulfitlösung und 30 ccm wässeriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Während des Siedens war es nötig, die allmählich entweichende schweflige Säure zu ersetzen. Das geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure bis zur Sättigung. Nach sieben- bis achtstündigem Kochen war eine klare Lösung entstanden. Sie wurde filtriert, auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft und im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte nach dem Verdunsten einen sirupartigen, beim Reiben mit dem Glasstab erstarrenden Rückstand, der sich mit wenig heißem Benzol aufnehmen ließ. Aus dieser Lösung waren nach 24 Stunden Krystalle abgeschieden, die nach dem Trocknen bei 112° schmolzen und sich durch folgende Reaktionen als Antipyrin erwiesen: Die wässerige Lösung wurde durch Eisenchloridlösung tief rot und durch salpetrige Säure grün gefärbt. Der Mischschmelzpunkt mit Antipyrin bestätigte weiterhin die Identität.

Tris-tolypyryl-tris-methylenamin: $N \begin{cases} CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2) \\ CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2). \\ CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2) \end{cases}$

Es wurden Lösungen von 5 g p-Tolypyrin (p-Tolyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon) in 40 g Wasser und 0,58 g Hexamethylentetramin in 2 g Wasser gemischt und mit 1,6 g Salzsäure von 38% versetzt. Dieses Gemisch blieb 24 Stunden stehen, ohne daß eine wahrnehmbare Veränderung eintrat. Erst auf Zusatz von 5 g 15%iger Natronlauge entstand eine reichliche weiße Ausscheidung, die nach ca. 1 Stunde durch Absaugen isoliert werden konnte. Nach dem Trocknen ließ sich das Produkt aus einer Mischung von 15 g Methylalkohol und 10 g Wasser umkrystallisieren. Die ausgeschiedenen derben Krystalle wogen nach dem Trocknen an der Luft 2,5 g und schmolzen bei 220°. Der Körper ist leicht löslich in Methylalkohol, Alkohol und Chloroform, weniger in Aceton und Essigester und unlöslich in Aether und Wasser. Im Vakuum über Schwefelsäure nimmt er an Gewicht beträchtlich ab. Nach 24 Stunden ist Gewichtskonstanz erreicht, und der Körper schmilzt nun bei 214—215°.

1,1048 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur bis zur Gewichtskonstanz 0,1802 g.
1,0592 g Substanz verloren 0,1702 g.

Berechnet für $C_{39}H_{45}O_3N_7 . 7\ H_2O$:	Gefunden:	
16,05%	16,30	16,06

Analyse der krystallwasserhaltigen Base:
0,1340 g Substanz: 0,2912 g CO_2; 0,0932 g H_2O.
0,1394 g Substanz: 14,6 ccm N (761 mm, 14°).

Berechnet für $C_{39}H_{45}O_3N_7 . 7\ H_2O$:		Gefunden:
C	59,58%	59,24
H	7,57%	7,78
N	12,48%	12,47

Für die Analyse der wasserfreien Base wurde das im Vakuumexsikkator entwässerte Produkt aus der dreifachen Menge Methylalkohol umkrystallisiert und zwei Stunden bei 105° getrocknet.
0,1259 g Substanz: 0,3257 g CO_2; 0,0782 g H_2O.
0,1400 g Substanz: 0,3620 g CO_2; 0,0844 g H_2O.
0,1308 g Substanz: 16,4 ccm N (760 mm, 13½°).
0,1372 g Substanz: 14,3 ccm N (764 mm, 16½°).

Berechnet für $C_{39}H_{45}O_3N_7$:		Gefunden:	
C	70,97%	70,55	70,52
H	6,88%	6,95	6,75
N	14,87%	14,94	14,89

Dieselbe Base konnte auch aus Tolypyrin, Formaldehyd und Chlorammonium dargestellt werden, die Ausbeuten sind nach dieser Methode sogar noch besser.

Salzsaures Salz des Tris-tolypyryl-tris-methylenamins:

$$\begin{matrix}(C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2 \\ (C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2 \\ (C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2\end{matrix}\Big> N\,.\,HCl.$$

Es wurden 2 g der vorstehend beschriebenen krystallwasserhaltigen Base in 1,2 g Salzsäure von 10% und 10 g Wasser durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst. Aus dieser in einer Glasschale der freiwilligen Verdunstung überlassenen Lösung schieden sich allmählich kurze, derbe, spießige Krystalle ab. Der Schmelzpunkt des lufttrockenen Salzes lag zwischen 100—105°.

Das Salz stellt weiße, kurze, derbe Nadeln dar, die sich leicht in Methylalkohol, Alkohol, Wasser, Chloroform und Aceton, schwerer in heißem Essigester und Benzol lösen. — Schmelzpunkt des wasserfreien Salzes 191°.

0,6396 g lufttrockenes Salz verloren bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0,0850 g.

Berechnet für $C_{39}H_{46}O_3N_7Cl\,.\,6\,H_2O$:	Gefunden:
13,44%	13,23

Analyse des wasserfreien Salzes:

0,1491 g Substanz: 0,3672 g CO_2; 0,0880 g H_2O.
0,1622 g Substanz: 19,5 ccm N (753 mm, 15°).
0,3426 g Substanz: 0,0726 g AgCl.

	Berechnet für $C_{39}H_{46}O_3N_7Cl$:	Gefunden:
C	67,25%	67,17
H	6,66%	6,61
N	14,09%	14,12
Cl	5,10%	5,24

Einwirkung von Salzsäure auf Tris-tolypyryl-tris-methylenamin.

Eine Lösung von 2 g Tris-tolypyryl-tris-methylenamin in 40 g Salzsäure von 5% wurde zum Sieden erhitzt. Nach ca. 3—4 Minuten langem Kochen trat der Geruch nach Formaldehyd auf. Hierauf wurde die Hälfte der Flüssigkeit abdestilliert, und im Destillat durch folgende Reaktionen der Formaldehyd nachgewiesen:

1. Eine Probe färbte sich auf Zusatz von Morphin und konzentrierter Schwefelsäure violett.

2. In einer anderen Probe verursachten Resorcin und konzentrierte Schwefelsäure Rotfärbung.

Der im Destillierkolben verbliebene Rückstand wurde mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es trat sofort ein voluminöser weißer Niederschlag auf, der das gesamte Gemisch zum Erstarren brachte. Nach dem Absaugen konnte in der Mutter

lauge Ammoniak festgestellt werden. Das auf der Nutsche gesammelte und gewaschene Produkt ließ sich aus der fünffachen Menge Alkohol von 80% umkrystallisieren und schmolz lufttrocken zwischen 183—186°. Im Trockenschrank bei 120° und im Vakuum über Schwefelsäure nahm es an Gewicht ab. Der Schmelzpunkt lag, nachdem Gewichtskonstanz erreicht war, bei 190°. Die Substanz erwies sich als Methylenbistolypyrin.

0,3654 g lufttrockene Substanz verloren nach zweistündigem Erhitzen bei 120° 0,0299 g H_2O.

Berechnet für $C_{25}H_{28}O_2N_4 . 2\,H_2O$.	Gefunden:
7,97%	8,18

Analyse des wasserfreien Salzes:

0,1249 g Substanz: 0,3292 g CO_2; 0,0750 g H_2O.
0,1325 g Substanz: 15,2 ccm N (753 mm, 15°).

	Berechnet für $C_{25}H_{28}O_2N_4$:	Gefunden:
C	72,07%	71,91
H	6,78%	6,72
N	13,46%	13,47

Zum Vergleich wurde das bisher nicht bekannte Methylenbistolypyrin synthetisch aus Tolypyrin und Formaldehyd hergestellt, wobei sich völlige Uebereinstimmung ergab.

Bei der Spaltung des Tris-tolypyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren somit Methylenbistolypyrin, Formaldehyd und Ammoniak bezw. Chlorammonium beobachtet worden.

Methylenbistolypyrin:

```
            N.C6H4(CH3)          N.C6H4(CH3)
    CH3.N /          \ CO    OC /          \ N.CH3
         |            |        |            |
    CH3.C ============ C—CH2—C ============ C.CH3.
```

5 g p-Tolypyrin wurden in 40 g Wasser gelöst und auf dem Wasserbade mit 5 g Formaldehydlösung von 35% erhitzt. Innerhalb einer halben Stunde trat die Reaktion ein, indem das Ganze zu einem Krystallbrei erstarrte. Die Gesamtausbeute war fast quantitativ. Die aus der fünffachen Menge 80%igem Alkohol umkrystallisierte und an der Luft getrocknete Substanz schmolz zwischen 183—186°.

Das Produkt besteht aus feinen, weißen, verfilzten Krystallnadeln. Es ist leicht löslich in Salzsäure, Alkohol, Methylalkohol, Chloroform und löst sich auch reichlich in heißem Aceton, Essigester und Benzol, so daß sich die drei letzteren Lösungsmittel gut zum Umkrystallisieren eignen. Völlig unlöslich ist es in Wasser und Aether. Im Vakuum über Schwefelsäure, ebenso wie beim Erhitzen im Trockenschrank nimmt die Substanz an Gewicht ab. Nach zweistündigem Erhitzen bei 120° ist Gewichtskonstanz erreicht.

Die vorher weichen Krystallnadeln sind spröde geworden und schmelzen nunmehr bei 190°.

Einheitliche salzsaure Salze konnten nicht erhalten werden.

Unter denselben Bedingungen wie beim Methylenbisantipyrin wurde auch das Methylenbistolypyrin mit schwefliger Säure behandelt. Das Ergebnis war das gleiche; es trat trotz 24 stündiger Einwirkung von schwefliger Säure keine Veränderung des Methylenbistolypyrins ein.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-tolypyryl-tris-methylenamin.

2 g Tris-tolypyryl-tris-methylenamin wurden mit 20 g Natriumbisulfitlösung und 30 ccm wässeriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der während des Siedens entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure. Bereits nach ca. 3 Stunden war eine fast klare Lösung entstanden. Diese wurde filtriert, auf die Hälfte ihres Volumens eingedampft und im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte nach dem Verdunsten einen gelben sirupartigen, beim Reiben mit dem Glasstab erstarrenden Rückstand, der sich in viel heißem Benzin aufnehmen ließ. Durch fraktionierte Krystallisation konnte ein reines, weißes Produkt vom Schmelzpunkt 136—137° erhalten werden. Dasselbe erwies sich als Tolypyrin durch folgende Reaktionen:

1. Eisenchloridlösung färbte die wässerige Lösung tief rot.
2. Salpetrige Säure färbte die wässerige Lösung grün.

Der Mischschmelzpunkt mit Tolypyrin bestätigte weiterhin die Identität.

Homoantipyrin:

$$\begin{array}{c} N.C_6H_5 \\ C_2H_5.N\diagup \quad \diagdown CO \\ CH_3.C = CH. \end{array}$$

Knorr[1]) verweist für die Darstellung von Homoantipyrin auf die von ihm für Antipyrin gegebene Vorschrift. Er läßt also gleiche Gewichtsmengen Methyl-phenyl-pyrazolon und Aethyljodid mit Alkohol ca. 4 Stunden bei 130—160° im Autoklaven erhitzen. Die Ausbeute, die von uns nach dieser Vorschrift wiederholt erzielt wurde, betrug ungefähr 10% der Theorie. Nimmt man nun statt der gleichen die zweieinhalbfache Menge Aethyljodid und erhält man die Temperatur ca. 6 Stunden zwischen 140 und 160°, so steigt

[1]) Bulletin de la société chimique (3), 15, 520.

die Ausbeute ganz wesentlich. Es konnten aus einem in dieser Weise behandelten Gemisch von 40 g Methyl-phenyl-pyrazolon, 100 g Aethyljodid und 80 ccm Alkohol 22 g Homoantipyrin vom Schmelzpunkt 70—71° erhalten werden, was rund 50% der Theorie entspricht.

Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin: $N \begin{cases} CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2) \\ CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2) \\ CH_2-(C_{12}H_{13}ON_2) \end{cases}$.

Es wurden Lösungen von 2 g Homoantipyrin in 4 g Wasser und 0,23 g Hexamethylentetramin in 2 g Wasser gemischt und mit 0,65 g Salzsäure von 38% versetzt. Dieses Gemisch blieb 24 Stunden stehen. Auf Zusatz von 2 g 15%iger Natronlauge entstand eine teils krystallinische Abscheidung, größtenteils aber fiel eine weiche, fast ölige Masse aus, die beim Reiben mit dem Glasstab allmählich zu einem festen Klumpen erstarrte. Nach dem Absaugen und Trocknen ließ sich das Produkt aus der zwanzigfachen Menge siedendem Methylalkohol umkrystallisieren. Die ausgeschiedenen Krystalle wogen nach dem Trocknen an der Luft 1,25 g und schmolzen bei 280°.

Der Körper stellt kleine, weiße, glänzende Krystalle dar, die sich ziemlich schwer in Chloroform, Alkohol und Methylalkohol lösen, und in Aceton, Essigester, Benzol, Aether und Wasser unlöslich sind.

0,1256 g Substanz: 0,3262 g CO_2; 0,0786 g H_2O.
0,1382 g Substanz: 0,3588 g CO_2; 0,0860 g H_2O.
0,1064 g Substanz: 13,2 ccm N (764 mm, 14°).
0,1277 g Substanz: 15,9 ccm N (769 mm, 15°).

Berechnet für $C_{39}H_{45}O_3N_7$:		Gefunden:	
C	70,97%	70,85	70,81
H	6,88%	7,00	6,96
N	14,87%	14,89	14,93

Dieselbe Base konnte auch in der nachstehend beschriebenen Weise aus Homoantipyrin, Formaldehyd und Chlorammonium dargestellt werden:

Es wurden Lösungen von 2 g Homoantipyrin in 4 g Wasser und 0,55 g Chlorammonium in 2 g Wasser gemischt und mit 1 g Formaldehydlösung von 35% versetzt. Nach 24 Stunden fiel auf Zusatz von 2 g 15%iger Natronlauge ein teils krystallinischer, teils ölig-harziger Niederschlag aus, dessen Aufarbeitung in der vorstehend angegebenen Weise erfolgte. Der Schmelzpunkt der aus Methylalkohol umkrystallisierten Substanz lag bei 280°. Die Ausbeute betrug 1,5 g, war also nach diesem Verfahren um 20% größer als nach dem zuerst beschriebenen.

Salzsaures Salz des Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin:

$$\begin{matrix}(C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2 \\ (C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2 \\ (C_{12}H_{13}ON_2)-CH_2\end{matrix} \Big> N . HCl.$$

2 g der vorstehend beschriebenen Base wurden in 2,3 g Salzsäure von 5% durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade gelöst und der freiwilligen Verdunstung überlassen. Es hinterblieb eine krystallinische Masse, die sich nach dem Zerreiben aus der fünfzigfachen Menge Aceton umkrystallisieren ließ. Nach dem Trocknen im Exsikkator schmolz das Salz bei 202°.

Es stellt ein feines, weißes, nur wenig hygroskopisches Krystallmehl dar, das sich sehr leicht in Wasser, Chloroform, Alkohol und Methylalkohol, wesentlich schwerer in Aceton und Essigester und garnicht in Aether löst.

0,1110 g Substanz: 0,2720 g CO_2; 0,0652 g H_2O.
0,1074 g Substanz: 12,7 ccm N (761 mm, 16°).
0,3701 g Substanz: 0,0750 g AgCl.

Berechnet für $C_{39}H_{46}O_3N_7Cl$:		Gefunden:
C	67,25%	66,84
H	6,66%	6,57
N	14,09%	13,99
Cl	5,10%	5,01

Einwirkung von Salzsäure auf Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin.

2 g Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin wurden in 40 g Salzsäure von 5% gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach ca. 3 Minuten langem Kochen entstand der Geruch nach Formaldehyd. Der exakte Nachweis des Formaldehyds erfolgte in der Weise, daß ein Teil der Flüssigkeit abdestilliert und das Destillat mit Morphin und Schwefelsäure, sowie mit Resorcin und Schwefelsäure geprüft wurde. Aus dem Rückstand von der Destillation schied sich beim Neutralisieren mit Natronlauge sofort ein weißes Krystallmehl aus. In der davon abgesaugten Flüssigkeit ließ sich Ammoniak nachweisen. Der auf der Nutsche gesammelte und mit Wasser nachgewaschene Niederschlag schmolz lufttrocken zwischen 120—130°. Im Vakuum über Schwefelsäure nahm das Produkt langsam an Gewicht ab. Der Schmelzpunkt lag, als nach fünf Tagen das Gewicht konstant war, bei 105—106°. Die Substanz erwies sich als Methylenbishomoantipyrin.

Analyse der lufttrockenen Substanz:
0,1166 g Substanz: 0,2950 g CO_2; 0,0740 g H_2O.
0,1240 g Substanz: 13,6 ccm N (766 mm, 15°).

0,2900 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz 0,0120 g.

Berechnet für $C_{25}H_{28}O_2N_4 . H_2O$:		Gefunden:
C	69,08%	69,00
H	6,96%	7,12
N	12,90%	13,10
H_2O	4,15%	4,14

Zum Vergleich wurde das bisher nicht bekannte Methylenbishomoantipyrin synthetisch aus Formaldehyd und Homoantipyrin dargestellt, wobei sich völlige Uebereinstimmung ergab.

Bei der Spaltung des Tris-homoantipyryl-tris-methylenamins mit kochender Salzsäure waren mithin Methylenbishomoantipyrin, Formaldehyd und Ammoniak bezw. Chlorammonium beobachtet worden.

Methylenbishomoantipyrin:

$N.C_6H_5$ — $N.C_6H_5$

$C_2H_5.N$ — CO — OC — $N.C_2H_5$

$CH_3.C$ = C — CH_2 — C = $C.CH_3$.

Es wurden 2 g Homoantipyrin in 2 g Formaldehydlösung von 35% und 4 g 15%iger Salzsäure gelöst und stehen gelassen. Nach 24 Stunden waren reichlich derbe Krystalle abgeschieden. Dies Produkt wurde in Wasser gelöst und mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Es erfolgte sofort eine krystallinische Ausscheidung. Ausbeute 2,1 g. Schmelzpunkt zwischen 120 und 130°.

Aus Essigester krystallisiert das Produkt in kleinen Tafeln. Es ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Methylalkohol, Essigester und Aceton, schwerer in Benzol und sehr wenig in Aether. Allmählich nimmt es im Vakuum über Schwefelsäure an Gewicht ab; erst nach 5 Tagen ist Gewichtskonstanz erreicht. Der Schmelzpunkt sinkt mit der Wasserabnahme bis auf 105—106°. An der Luft nimmt die wasserfreie Substanz schnell ein Molekül Wasser auf und schmilzt dann wieder zwischen 120—130°.

Die 24 stündige Behandlung des Methylenbishomoantipyrins mit schwefliger Säure in der unter Methylenbisantipyrin angegebenen Weise endete gleichfalls mit dem Resultat, daß keine Veränderung eintrat.

Bichlorhydrat des Methylenbishomoantipyrins:

$$CH_2 < \begin{matrix} (C_{12}H_{13}ON_2) . HCl \\ (C_{12}H_{13}ON_2) . HCl \end{matrix} \cdot 3\,H_2O.$$

2 g Methylenbishomoantipyrin wurden in 10 ccm Salzsäure von 10% heiß gelöst und stehen gelassen. Am nächsten Tage waren reichlich derbe Krystalle ausgeschieden, die sich aus 10%iger Salz-

säure umkrystallisieren ließen. Die Ausbeute war fast quantitativ. Das lufttrockene Salz schmolz zwischen 200—210°.

0,2082 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7,75 ccm $^n/_{10}$ KOH.
0,2078 g Substanz bedurften zur Neutralisation 7,7 ccm $^n/_{10}$ KOH.
0,3054 g Substanz: 0,1610 g AgCl.

Berechnet für $C_{25}H_{30}O_2N_4Cl_2 . 3\,H_2O$:	Gefunden:		
Cl 13,06%	13,20	13,14	13,06

Das Salz stellt eine weiße lockere Krystallmasse dar. Es ist mit stark saurer Reaktion löslich in wenig Wasser. Auf Zusatz von viel Wasser tritt Dissoziation ein, so daß bei hinreichender Verdünnung die freie Base sich vollständig abscheidet. Das Chlor konnte infolgedessen acidimetrisch mit Phenolphthalein als Indikator bestimmt werden. Der Versuch, dem Salze das Krystallwasser im Vakuum über Schwefelsäure zu entziehen, mißlang. Es trat außer Wasser auch Salzsäure aus.

Einwirkung von schwefliger Säure auf Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin.

1 g Tris-homoantipyryl-tris-methylenamin wurde mit 15 g Natriumbisulfitlösung und 30 ccm wässeriger schwefliger Säure am Rückflußkühler gekocht. Die Ergänzung der während des Siedens entweichenden schwefligen Säure geschah durch stündliches Einleiten von gasförmiger schwefliger Säure. Nach ca. sieben Stunden war fast alles gelöst. Die nunmehr filtrierte und auf die Hälfte ihres Volumens eingedampfte Lösung wurde im Scheidetrichter mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt. Der Chloroformauszug lieferte beim Verdunsten einen dunkelroten Rückstand, der sich teilweise mit heißem Benzin aufnehmen ließ. Beim langsamen Verdunsten des Benzins krystallisierte nach einiger Zeit ein Produkt vom Schmelzpunkt 70—71°. Dasselbe erwies sich als Homoantipyrin durch folgende Reaktionen:

1. Eisenchloridlösung färbte seine wässerige Lösung tief rot.
2. Salpetrige Säure färbte die wässerige Lösung grün.

Der Mischschmelzpunkt mit Homoantipyrin bestätigte weiterhin die Identität.

Mitteilungen aus der pharmazeutisch-chemischen Abteilung des chemischen Universitätslaboratoriums (Prof. Naumann) zu Giessen.

7. Zur Tanninfrage.

Von K. Feist.

(Eingegangen den 27. IX. 1912.)

Vor einigen Jahren habe ich der Naturforscherversammlung in Cöln (1908) einen krystallisierten Körper vorgelegt, der aus türkischen Galläpfeln isoliert war und sich auch in Tanninen der gleichen Provenienz vorfand. Der Körper besaß Säurecharakter und ließ sich in je ein Molekül Glucose und Gallussäure spalten. Er erhielt daher den Namen „Glucogallussäure".

Die Auffindung einer glucosehaltigen Verbindung in türkischem Tannin[1]) drängte die Frage auf, daß frühere Glucosefunde[2]) auf Glucogallussäure zurückzuführen sein könnten. Die weitere Untersuchung des von Glucogallussäure möglichst befreiten türkischen Tannins lehrte aber, daß dieses auch noch Glucose enthält. Die Glucose konnte nicht nur durch ihre Reaktionen wahrscheinlich gemacht, sondern auch quantitativ und, was Strecker und Pottevin nicht gelungen war, sowohl aus Glucogallussäure, als auch aus Tannin in krystallisiertem Zustande vorgelegt werden.

Aus den Untersuchungen folgerte ich, daß dem türkischen Tannin Glucogallussäure zugrunde liege, woran sich esterartig weitere Gallussäuremoleküle anschließen. In der Zwischenzeit ist diese Annahme einerseits mehrfach abgelehnt[3]), andererseits durch

---

[1]) Das Tannin aus türkischen Galläpfeln soll als „Türkisches Tannin", das aus chinesischen Gallen als „Chinesisches Tannin" bezeichnet werden. Vergl. Ch.-Z. 1912, 1201.

[2]) A. Strecker, Ann. 81, 248 (1852); 90, 361 (1854); H. Pottevin, C. r. 132, 704 (1901).

[3]) M. Nierenstein, B. 41, 77 (1908); B. 41, 3015 (1908); Ch. Z. 1909, 126; B. 42, 1122 (1909); B. 43, 628 (1910); Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, Band XV (1910); Ann. 388, 223 (1912); R. J. Manning und M. Nierenstein, B. 45, 1546 (1912); Sisley, Bl. (4), 5, 727 (1909); Steward B. Lloyd, Ch. C. 1908, I., 1623; L. T. Iljin, Ph. Z. 1908, 675.

Herzig[1]) und seine Mitarbeiter gestützt worden. Neuerdings haben E. Fischer und K. Freudenberg[2]) bei der Hydrolyse des Tannins wiederum Glucose gefunden und auf Grund dieses Befundes durch Synthese einen Körper mit tanninähnlichen Eigenschaften erhalten.

Damals teilte ich weiter mit, daß auch die chinesischen Galläpfel untersucht worden waren, und daß auch aus diesen unter den gleichen Bedingungen ein krystallisierter Körper gewonnen wurde. Wider Erwarten konnte dieser bei der Untersuchung durch Herrn H. Haun[3]) als Gallussäure charakterisiert werden, während Glucogallussäure nicht aufgefunden worden ist. Dagegen lieferte das aus den chinesischen Galläpfeln gewonnene Tannin, ebenso wie seinerzeit das aus türkischen Gallen, bei der Hydrolyse neben Gallussäure ebenfalls Glucose. Die beiden Tannine zeigen also in gewisser Weise Uebereinstimmung, aber auch Abweichungen. Wie es scheint, auch in ihrem optischen Verhalten, ihrer Molekulargröße und in ihren Methylderivaten. Es ist daher notwendig, sie bei der Untersuchung auseinanderzuhalten. Bisher ist das bei den Arbeiten über Tannin nicht beachtet worden. Ebensowenig machen die Fabriken einen Unterschied. Auf meine Anfrage teilte mir die Firma Gehe & Co. in Dresden, am 6. März 1908, gütigst folgendes mit:

„Die im Handel vorkommenden Qualitäten von Acidum tannicum werden teils aus türkischen, teils aus chinesischen Gallen gewonnen. Für die Wahl des Ausgangsmaterials sind die jeweils vorhandenen Vorräte und die Meinung des betreffenden Fabrikanten maßgebend.“

Ueber die vergleichende Untersuchung der beiden Tannine, namentlich auch ihrer Methylderivate, soll später berichtet werden.

Meine früheren Ausführungen sind nur in Form von Referaten[4]) erschienen, trotzdem haben die Resultate z. T. Aufnahme in Lehrbüchern gefunden, z. B. E. Schmidt, Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, 5. Auflage (1910), S. 1200. Das analytische Material war bisher nicht veröffentlicht worden, weil die Untersuchungen erst bis zu einem gewissen Abschluß gebracht werden sollten. Mit Rücksicht auf die neuerdings veröffentlichten Arbeiten halte ich es jedoch für angebracht, das

---

[1]) M. 30, 543 (1909); B. 45, 1986 (1912); M. 33, 495 (1912).

[2]) B. 45, 915 (1912).

[3]) Ch. Z. 1912, 1201.

[4]) Ch. Z. 1908, 918; Apoth.-Ztg. 1908.

Fehlende jetzt nachzuholen, da die Glucogallussäure vermutlich die Erschließung der Konstitution des türkischen Tannins, vielleicht auch beider Arten, erleichtern wird, und die übrigen Versuche zur Grundlage weiterer Arbeiten dienen sollen.

---

8. Glucogallussäure.

Zur Gewinnung der Glucogallussäure werden bei 100° getrocknete, fein gepulverte türkische Galläpfel im Soxhlet'schen Extraktionsapparate nacheinander mit reinem Chloroform und Benzol erschöpft. Der Verdunstungsrückstand des Chloroforms besteht aus einer grünen, zum Teil krystallinischen Masse, die Fett, Chlorophyll, Cyklogallipharsäure und Gallussäure enthält. Vom Benzol wird nur noch sehr wenig gelöst. Das benzolfreie Material wird nun fortgesetzt mit frisch über Natrium destilliertem Aether ausgezogen, bis nichts mehr davon aufgenommen wird, wozu viele Wochen erforderlich sind. Der Extraktionskolben wird von Zeit zu Zeit gewechselt, sobald sich Krusten am Boden abgeschieden haben.

Mitunter gelingt es auf diese Weise, die Glucogallussäure direkt in krystallisiertem Zustande zu erhalten. Meist ist jedoch Tannin mit in Lösung gegangen, wodurch deren Krystallisation sehr erschwert wird.

Zur Trennung vom Tannin wird das extrahierte Material in wenig Aceton gelöst und neben eine Schale mit Chloroform unter eine Glocke oder in einen ebenso beschickten Exsikkator gestellt, so daß die Acetonlösung ganz allmählich Chloroform aufnimmt.

Meist scheiden sich zuerst am Boden dickflüssige Massen aus, von denen die Lösung abgegossen wird, um von neuem über Chloroform gestellt zu werden. Auf diese Weise erhält man schließlich Krystalldrusen von Glucogallussäure, die abgesaugt und auf dieselbe Weise aus Aceton umkrystallisiert werden.

Die Glucogallussäure erscheint nun in hellgrauen Rosetten, die aus kleinen Prismen zusammengesetzt sind.

Ebenso wie aus türkischen Galläpfeln konnte die Glucogallussäure auch aus Handelstannin, das aus türkischen Galläpfeln gewonnen war, erhalten werden. Am zweckmäßigsten wurde dieses in einer Extraktionshülse bei 100° getrocknet und dann ebenfalls mit Chloroform und Benzol, schließlich mit frisch über Natrium destilliertem Aether im Soxhlet'schen Apparate, unter Abschluß von Luftfeuchtigkeit, extrahiert. Das Resultat war dasselbe

wie bei den Galläpfeln. Die extrahierten Massen waren meist tanninhaltig; sie konnten aber in der gleichen Weise, wie vorher angegeben, davon befreit werden.

Versuche, die Glucogallussäure durch Osmose vom Tannin zu trennen, schlugen trotz Anwendung verschiedener Lösungsmittel fehl.

Der Schmelzpunkt der Glucogallussäure liegt, nach dem Trocknen bei 100°, bei 233°, wobei Zersetzung eintritt. Ihre Löslichkeit entspricht fast ganz der des Tannins. In reinem Aether ist sie etwas leichter löslich. Bei der Prüfung nach Lasseigne erwies sie sich frei von Stickstoff. Die Fällungsreaktionen des Tannins liefert sie in reinem Zustande nicht. Eiweiß- oder Gelatinelösungen werden nur getrübt, ebenso Alkaloidsalzlösungen. Durch Mineralsäuren wird sie in wässeriger Lösung, ebenso wie das Tannin, gefällt, und wie dieses ist sie optisch aktiv.

Bestimmung des Drehungsvermögens.

Die Glucogallussäure zeigt, ähnlich wie das Tannin, in wässeriger Lösung ein stärkeres Drehungsvermögen als in organischen Lösungsmitteln. Es in Wasser zu bestimmen, wurde jedoch, wegen der geringen Lichtdurchlässigkeit der Lösungen, aufgegeben. Es wurde 1 g Glucogallussäure in wenig Aceton gelöst, die Lösung zu 20 ccm ergänzt und im 1 dcm-Rohre beobachtet. Die Ablenkung betrug + 0,503°; also $[\alpha]_{D17} = + 10{,}6^0$.

Beim Trocknen bei 100° oder im Exsikkator erlitt sie Gewichtsverlust, der quantitativ bestimmt wurde.

Gewichtsverlust bei 100°.

1. 0,2816 g verloren 0,0461 g = 16,4%.
2. 0,9235 g verloren 0,1108 g = 12,0%.
3. 0,2041 g verloren 0,0168 g = 8,2%.
4. 0,2135 g verloren 0,0289 g = 13,5%.

Da die Gewichtsabnahme schwankend war, wurde ein weiterer Versuch im Vakuumtrockenschranke bei 100° ausgeführt:

5. 0,2007 g verloren 0,0286 g = 14,25%.

Bei Versuch 5 hatte sich das Material, ebenso wie bei Versuch 1, etwas dunkel gefärbt. Es wurde daher eine weitere Trocknung bei gewöhnlicher Temperatur ausgeführt.

Gewichtsverlust im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure.

6. 0,2078 g verloren 0,0250 g = 12,0%.

Der Trockenverlust ist daher schwankend. Trocknet man bei höherer Temperatur, so ist es schwierig den Punkt zu erkennen, wo man aufhören muß, um Zersetzung zu vermeiden.

Die Verbindung reagiert in wässeriger Lösung stark sauer, so daß sie einer Titration unterworfen werden konnte.

T i t r a t i o n.

0,2355 g der bei 100° getrockneten Substanz (von Trocknung 1 stammend) wurden in 20 ccm Wasser gelöst, einige Tropfen Phenolphthaleinlösung hinzugegeben und mit $^{n}/_{10}$ Kalilauge bis zum Farbenumschlage titriert. Man muß die Lauge schnell hinzufließen lassen, weil sich die Flüssigkeit, sobald der Neutralisationspunkt erreicht wird, unter dem Einflusse der Luft dunkel färbt.

Verbraucht wurden 7,4 ccm $^{n}/_{10}$ Kalilauge, entsprechend einem Molekulargewichte von 318,2, auf eine Carboxylgruppe berechnet.

Ueber die Anzahl der Carboxylgruppen in der Verbindung war aber nichts bekannt; deshalb mußte die Molekulargröße noch auf anderem Wege ermittelt werden.

M o l e k u l a r g e w i c h t s b e s t i m m u n g.

Sie wurde auf ebullioskopischem Wege, Aceton als Lösungsmittel, ausgeführt. Gleichung: $M = \frac{p.d}{d_1}$; d = 16,7.

0,8127 g bei 100° getrocknete Substanz (Trocknung 2) erhöhten den Siedepunkt von 16,1 g Aceton um 0,26°, entsprechend einem Molekulargewichte von 315,0.

Demnach ergaben Titration und Molekulargewichtsbestimmung gut übereinstimmende Werte, so daß die Verbindung eine einbasische Säure sein mußte.

Ihre bisher beobachteten Eigenschaften ließen vermuten, daß es sich um eine Digallussäure im Sinne H. S c h i f f's[1]) handeln könnte, und damit wäre die Möglichkeit vorhanden gewesen, an dieser krystallisierten Verbindung die Ursache ihrer optischen Aktivität zu ermitteln. War die vorliegende Verbindung eine Digallussäure, dann mußte sie bei der Hydrolyse nur Gallussäure liefern.

Hydrolyse.

Nachdem ein Vorversuch mit 0,2 g befriedigend ausgefallen war, wurden 2 g der Verbindung in 20 ccm Wasser gelöst, 10 ccm $^{n}/_{1}$-Schwefelsäure hinzugegeben und eine Stunde lang am Rückfluß-

---

[1]) B. 4, 232, 967 (1871); Ann. 170, 143 (1873); B. 12, 33 (1879); Ch. Z. 1895, 1680.

kühler gekocht. Auf den Zusatz der Schwefelsäure fällt die Glucogallussäure zum Teil aus, beim Erhitzen tritt bald wieder Lösung ein. Nach dem Erkalten wird die braun gefärbte Flüssigkeit mehrfach mit Aether ausgeschüttelt, die wässerige Lösung durch Erhitzen vom Aether befreit, dann von neuem eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht und wiederum mit Aether ausgeschüttelt. Das Erhitzen und Ausschütteln wurde im ganzen zwölfmal ausgeführt, weil die Flüssigkeit mit Eisenchlorid immer wieder, selbst am Schluß noch, Blaufärbung gab. Auf diese Weise resultierte eine ätherische Flüssigkeit a und eine wässerige Flüssigkeit b.

a) Die vereinigten Aetherausschüttelungen wurden durch Schütteln mit Natriumsulfat getrocknet, dann durch Destillation vom Aether befreit und der zurückbleibende krystallinische Körper nach dem Trocknen bei 100° gewogen. Er wog 0,8 g und zeigte folgendes Verhalten: In Alkohol war er leicht löslich. Die Lösung war optisch inaktiv. In kaltem Wasser löste er sich schwer auf, leichter in heißem, woraus er beim Erkalten in feinen Nadeln auskrystallisierte. Die wässerige Lösung reagierte stark sauer, fällte Eiweiß nicht und gab mit Eisenchlorid einen blauschwarzen Niederschlag. Der Schmelzpunkt der trockenen Substanz lag bei 215 bis 220°, wobei Zersetzung eintrat.

Alle diese Eigenschaften und Reaktionen wiesen auf Gallussäure hin. Um diese noch weiter zu charakterisieren, wurde ihre Molekulargröße bestimmt. Dabei erhöhte 1 g der bei 100° getrockneten Substanz den Siedepunkt von 14,35 g Aceton um 0,69°, entsprechend einem Molekulargewichte von 169,4. Das Molekulargewicht der Gallussäure beträgt 170,048.

Ferner wurden 0,2 g der Verbindung nach den Angaben von Beilstein, II., 3. Aufl., S. 1921, in den Aethylester verwandelt. Dieser bildete feine Nadeln, die bei 148° schmolzen. Da aber der Schmelzpunkt des Gallussäureäthylesters verschieden angegeben wird, wurde dieser zur Kontrolle aus Gallussäure hergestellt. Nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform, woraus der Ester wasserfrei erhalten wird, zeigten beide Proben folgendes Verhalten: Bei 145° wurden die Substanzen weich, bei 157—158° waren sie klar geschmolzen. Auch ein Gemisch beider zeigte dasselbe Verhalten.

Danach konnte es keinem Zweifel unterliegen, daß der vorliegende Körper Gallussäure war. Bei der Hydrolyse hatte also nur ein Teil der Verbindung Gallussäure geliefert.

b) Die sehr dunkel gefärbte wässerige Flüssigkeit wurde durch Zusatz von $^{n}/_{5}$-Barytlauge von der Schwefelsäure befreit, jedoch so, daß die Lösung schwach saure Reaktion behielt, darauf

mit 2 ccm Bleiessig versetzt, worauf der mit Eisenchlorid noch reagierende Körper ausfiel. Das Filtrat wurde durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entbleit und wiederum filtriert, wobei eine fast farblose Flüssigkeit erhalten wurde. Der Verdunstungsrückstand bildete einen Sirup, dessen Gewicht nach dem Trocknen bei 100⁰ 0,71 g betrug.

Ein kleiner Teil des Rückstandes wurde wieder in Wasser gelöst. Die Lösung schmeckte schwach süß, reduzierte Fehlingsche Lösung, lieferte die Reaktion nach Molisch auf Kohlehydrate und gab mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung ein Osazon, das bei derselben Temperatur schmolz (204⁰) wie eine zum Vergleich daneben befindliche Probe von Glucosazon.

Die Hauptmenge des sirupartigen Rückstandes wurde nach dem Lösen in sehr wenig Wasser mit Alkohol, worin er unlöslich zu sein schien, geschichtet in den Exsikkator gestellt. Nach längerer Zeit begann der Sirup zu krystallisieren, indem sich kleine Krystallrosetten bildeten. Diese wurden zwischen Tonstückchen gepreßt und über Schwefelsäure getrocknet. Ihr Schmelzpunkt lag bei 144⁰.

Zur Prüfung auf das optische Verhalten wurden 0,41 g der krystallisierten Substanz zu 10 ccm in Wasser gelöst, die Lösung aufgekocht, um Birotation zu vermeiden, und im 0,25 dcm-Rohre beobachtet. Die Ablenkung betrug bei 19⁰ + 0,53⁰, also $[\alpha]_{D19} = + 51{,}7^0$.

Alle bisher gefundenen Eigenschaften wiesen auf Glucose hin. Es sollte nun noch festgestellt werden, ob die Verbindung auch gärungsfähig ist. Um die Untersuchung zugleich quantitativ zu gestalten, wurde der Lohnstein'sche Apparat und die zur Prüfung auf das optische Verhalten benutzte Lösung verwendet.

Nach 24 stündigem Stehen zeigte die Quecksilbersäule annähernd 4% Zucker an, eine Zahl, die mit dem Gewichte der gelösten Substanz und dem optischen Verhalten genügend übereinstimmte. Das zweite Spaltungsprodukt bestand demnach aus Glucose.

Alle diese Untersuchungen hatten nur einen geringen Materialverlust herbeigeführt, womit gerechnet werden mußte. Um aber eine Formel für die neue Verbindung aufstellen zu können, war es notwendig, die elementare Zusammensetzung durch Analysen zu ermitteln.

Elementaranalyse.

1. 0,1334 g der bei 100⁰ im Vakuum getrockneten Substanz (Trocknung 5) lieferten 0,2478 g CO_2 = 50,7% C und 0,0456 g H_2O = 3,8% H.

2. 0,1422 g der im Vakuum über Schwefelsäure getrockneten Verbindung (Trocknung 6) gaben 0,2560 g CO_2 = 49,1% C und 0,0541 g H_2O = 4,25% H.

Die quantitativen Bestimmungen hatten also folgendes ergeben:

	Gefunden:					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Wasser (Aceton) .	16,4	12,0	8,2	13,5	14,25	12,0%
		Titration			Ebullioskopisch	
Molekulargewicht		318,2			315,0	
Gallussäure . . .			40%			
Glucose			35,5%			
			1.	2.		
C			50,7	49,1%		
H			3,8	4,25%		

	Berechnet für:			
	$C_{13}H_{16}O_{10} + H_2O$:	$C_{13}H_{14}O_9 + 2\,H_2O$:	$C_{13}H_{16}O_{10}$:	$C_{13}H_{14}O_9$:
Wasser (Aceton) .	5,15	10,3%	—	—
Molekulargewicht	—	—	332,128	314,106
Gallussäure . . .	—	—	51,2	54,1%
Glucose	—	—	54,2	57,3%
C	—	—	47,0	49,7%
H	—	—	4,85	4,5%

Der beim Trocknen erhaltene Gewichtsverlust ist vielleicht nicht auf Wasser zurückzuführen, da die Galläpfel zuvor getrocknet worden waren und das Material kaum Gelegenheit hatte, wieder Wasser aufzunehmen. Vielleicht wird er durch Aceton bedingt sein, da auch das Tannin organische Lösungsmittel sehr fest hält[1]).

Bei der Hydrolyse wurde Gallussäure und Glucose in annähernd gleichen Mengen gefunden. Unter Berücksichtigung des Molekulargewichts konnte daher nur eine Verbindung vorliegen, die je ein Molekül Gallussäure (Molekulargewicht 170,048) und Glucose (Molekulargewicht 180,096) enthält.

Die Titration hatte gelehrt, daß in wässeriger Lösung in der Verbindung eine Karboxylgruppe frei vorhanden ist oder gebildet wird. Die Vereinigung der beiden Spaltungsprodukte war demnach wahrscheinlich eine ätherartige. Hierfür sprach auch die Schwierigkeit der Hydrolyse, so daß die Spaltstücke nicht quantitativ[2])

---

[1]) Thoms, Ber. d. D. Pharm. Ges. 15, 303 (1905).

[2]) Der bei der Hydrolyse des türkischen Tannins unter ähnlichen Bedingungen eintretende Zuckerverlust ist durch Versuche annähernd bestimmt worden. Siehe 9. Mitteilung.

erhalten werden konnten. Die Verbindung erhielt, ihrem Charakter entsprechend, den Namen „Glucogallussäure".

Wäre der Zusammenschluß von Gallussäure und Glucose ätherartig nur an einer Stelle erfolgt, so hätte die Glucogallussäure das Molekulargewicht 332,128 haben müssen. Der bei der Titration gefundene Wert (318,5) stimmt aber besser mit einer Verbindung überein, die unter Austritt zweier Moleküle Wasser entstanden ist (314,106). Hierfür sprechen auch die bei den Elementaranalysen gefundenen Zahlen, so daß eine weitere, esterartige Bindung zwischen der Carboxylgruppe der Gallussäure und einer Hydroxylgruppe der Glucose in der bei 100° getrockneten Substanz anzunehmen ist.

Die Aldehydgruppe der Glucose scheint bei der Bindung der Gallussäure beteiligt zu sein, denn es konnte unter verschiedenen Versuchsbedingungen kein Osazon der Glucogallussäure erhalten werden.

Um die Abwesenheit einer Aldehydgruppe weiter darzutun, sollte die Glucogallussäure gegenüber Fehling'scher Lösung geprüft werden. Es zeigte sich, daß beim Kochen starke Reduktion eintritt. Das gleiche Verhalten zeigte aber auch Gallussäure. Die Angabe der Lehrbücher, wonach Gallussäure mit Fehlingscher Lösung nicht reagiert, bezieht sich nur auf die Einwirkung in der Kälte. Bei gewöhnlicher Temperatur (bei 24 stündigem Stehen wurde keine Abscheidung beobachtet) ist auch Glucogallussäure im Gegensatz zum Tannin ohne Einwirkung auf Fehlingsche Lösung.

Die reduzierende Wirkung der Glucogallussäure konnte daher, wie bei der Gallussäure, auf ihrem Phenolcharakter beruhen. Um die Phenolgruppen zu beseitigen, wurde die Glucogallussäure in ätherischer Anschüttelung mit Diazomethan im Ueberschuß 24 Stunden lang behandelt, wobei vollständige Lösung eintrat. Beim Verdunsten des Aethers resultierte ein Sirup, der nach kurzem Stehen krystallinisch erstarrte. Beim Versuche, die methylierte Verbindung umzukrystallisieren, schied sie sich stets als Oel ab, das erst allmählich zu weichen Nadeln erstarrte. Auch durch Pressen zwischen Tontellern änderte sich dieser Zustand nicht, so daß es scheint, als ob die Krystalle eine weiche, schmierige Beschaffenheit besitzen. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 79°.

Die Lösung des Methylderivats gab mit Eisenchlorid keine Färbung mehr und wirkte bei kurzem Kochen nicht reduzierend auf Fehling'sche Lösung. Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß in der Glucogallussäure eine freie Aldehydgruppe nicht enthalten ist.

Seinerzeit habe ich eine glucosidartige Bindung zwischen Gallussäure und Glucose angenommen; obwohl die meisten bekannteren Glucoside im Gegensatz zur Glucogallussäure linksdrehend sind. Es würde also hier ein krystallisiertes, naturelles α-Glucosid vorliegen. In Uebereinstimmung damit wird auch Glucogallussäure durch Emulsin nicht gespalten.

Der Versuch wurde ausgeführt, indem 0,1 g Glucogallussäure und 0,05 g Emulsin in je 10 ccm Wasser gelöst, gemischt 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen blieben, dann wurde mit Bleiessig gefällt, filtriert, entbleit und das Filtrat, welches mit Eisenchlorid keine Reaktion mehr gab, mit Fehling'scher Lösung gekocht. Es trat keine Veränderung ein, also konnte die Flüssigkeit keine Glucose enthalten.

Als Anheftungsstelle der Gallussäure nehme ich eine 1,5 (OH)-Gruppe an, weil Herzig und Tscherne[1]) bei der Spaltung des Methylotannins eine 3, 4, 5-Trioxybenzol-3, 4-Dimethyläther-1-Carbonsäure isolieren konnten.

Die weitere Untersuchung der methylierten Glucogallussäure wird lehren, ob diese Annahme richtig ist.

---

9. Türkisches Tannin.

Das Auffinden eines krystallisierten, glucosehaltigen Körpers in türkischen Galläpfeln und in türkischem Tannin ließ die Vermutung aufkommen, daß die früheren Glucosefunde[2]) hierauf zurückzuführen sein könnten. Um nun ein türkisches Tannin zu erhalten, das möglichst frei von dieser Verbindung ist, ohne das Tannin selbst zu verändern, wurden die von der Darstellung der Glucogallussäure (siehe 8. Mitteilung) stammenden Galläpfel, die also bereits mit Chloroform, Benzol und Aether erschöpft waren, mit Aceton[3]) extrahiert, wovon das Tannin aufgenommen wurde.

In derselben Weise wurde Handelstannin mit Aceton extrahiert, nachdem es mit Chloroform, Benzol und Aether vorbehandelt worden war.

---

[1]) Ber. 38, 989 (1905).

[2]) A. Strecker, Ann. 81. 248 (1852); 90, 361 (1854); H. Potevin, C. r. 132, 704 (1901).

[3]) Wie ich früher angegeben habe (Ch.-Ztg. 1908, 918) wurde die Verwendung von Wasser bei der Darstellung vermieden, weil sich wässerige Tanninlösungen rasch zersetzen.

In beiden Fällen resultierten Präparate, die, nachdem sie vollständig vom Aceton befreit waren, sich nicht vom Handelstannin unterschieden.

Hydrolyse des türkischen Tannins.

Das auf diese Weise gewonnene Tannin konnte wegen der Unlöslichkeit der Glucose in Aceton keine freie Glucose und nur noch Spuren von Glucogallussäure enthalten; es mußte also bei der Hydrolyse keinen oder nur Spuren von Zucker liefern, wenn das Tanninmolekül selbst glucosefrei war.

Die Hydrolyse wurde in ähnlicher Weise ausgeführt wie die der Glucogallussäure. Nachdem ein Vorversuch mit 1 g befriedigend verlaufen war, wurden 10 g bei 100° getrocknetes Tannin in 40 ccm Wasser gelöst, 12,5 ccm $^{n}/_{1}$-Schwefelsäure hinzugegeben und eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht. Aus der erkalteten Flüssigkeit wurde die abgeschiedene Gallussäure durch wiederholtes Ausschütteln mit Aether entfernt, der Aether verdunstet und darauf von neuem eine Stunde lang im Sieden erhalten. Diese Operation wurde im ganzen zwölfmal wiederholt. Die Flüssigkeit nahm dabei eine schwarzbraune Farbe und trübe Beschaffenheit an. Die vereinigten Aetherausschüttelungen wurden mit Natriumsulfat entwässert, vom Aether befreit, der Rückstand bei 100° getrocknet und gewogen. Gewicht: 8,07 g. Er gab alle Reaktionen der Gallussäure.

Die wässerige Flüssigkeit gab mit Eisenchlorid immer noch eine starke Färbung. Sie wurde durch vorsichtigen Zusatz von $^{n}/_{5}$-Barytwasser annähernd neutralisiert, so daß die Reaktion schwach sauer blieb, vom Baryumsulfat abfiltriert und unter kräftigem Schütteln mit so viel Bleiessig versetzt, bis nichts mehr ausfiel. Der hierbei entstandene, braungelbe Niederschlag wurde durch Absaugen getrennt, die abfließende Flüssigkeit zur Entfernung überschüssigen Bleis mit Schwefelwasserstoff behandelt, wiederum filtriert und das Filtrat, welches mit Eisenchlorid keine Färbung mehr gab, verdunstet.

Der Rückstand bildete einen süß schmeckenden Sirup, ganz ähnlich wie der von der Hydrolyse der Glucogallussäure. Nach dem Trocknen bei 100° wog er 0,91 g.

Zur weiteren Charakterisierung wurde ein Teil des Rückstandes in Wasser gelöst. Die Lösung wirkte reduzierend auf Fehling'sche Lösung, drehte die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts, wurde durch Bierhefe in Gärung versetzt und lieferte

ein bei 204⁰ schmelzendes Osazon. Denselben Schmelzpunkt zeigte ein Vergleichspräparat von Glucosazon.

Zur quantitativen Bestimmung wurden 0,3 g in 10 ccm Wasser gelöst, und die Lösung im 1 dcm-Rohre im Polarisationsapparate beobachtet. Die Ablenkung betrug + 1,56⁰; $[\alpha]_{D19} = + 52^0$.

Ein Teil der Lösung wurde im Lohnstein'schen Saccharimeter in Gärung versetzt. Die Ablesung ergab nach 24 Stunden 2,9%.

Der Rest des Rückstandes wurde in wenig Wasser gelöst und im Exsikkator mit Alkohol geschichtet. Nach längerem Stehen bildeten sich Krystalldrusen, die zwischen Tontellern gepreßt und bei 100⁰ getrocknet wurden. Der Schmelzpunkt der Krystalle lag alsdann bei 142⁰.

Der gleiche Versuch wurde mit demselben Ergebnis mit von Glucogallussäure befreitem, türkischem Handelstannin ausgeführt.

Hiernach war also bei der Hydrolyse des türkischen Tannins ebenfalls Glucose entstanden, die notwendigerweise aus dem Tanninmolekül stammen mußte.

Die Flüssigkeit hatte sich bei der Hydrolyse sehr stark dunkel gefärbt, unter Abscheidung von kohligen Zersetzungsprodukten. Die hydrolytischen Spaltungsprodukte waren daher nicht quantitativ erhalten worden. Um nun einen Anhalt zu gewinnen, wieviel Glucose bei der Hydrolyse verloren geht, wurden Versuche unter möglichst ähnlichen Bedingungen, wie sie bei der Hydrolyse vorlagen, ausgeführt. Es wurden 10 g wasserhaltige Gallussäure und 2 g wasserfreie Glucose in 40 ccm Wasser gelöst, 12,5 ccm $^n/_1$-Schwefelsäure hinzugegeben und 6 Stunden lang am Rückflußkühler gekocht. Darauf wurde zweimal mit je 100 ccm Aether ausgeschüttelt, um die Hauptmenge der Gallussäure zu entfernen, und nach dem Verdunsten des Aethers wiederum 6 Stunden lang im Sieden erhalten. Die nun noch vorhandene Gallussäure wurde durch wiederholtes Ausschütteln mit Aether, der Rest durch Zusatz von Bleiessig entfernt, wodurch die trübe Flüssigkeit zugleich geklärt wurde, die Lösung durch Schwefelwasserstoff entbleit, der Schwefelwasserstoff im Filtrat verjagt und zu 60 ccm aufgefüllt.

Im 1 dcm-Rohre beobachtet, betrug die Ablenkung + 1,4⁰, entsprechend 1,59 g Glucose, so daß hierbei rund 20% zersetzt worden waren.

Ein zweiter Versuch wurde in ähnlicher Weise ausgeführt, doch wurde nach sechsstündigem sowie nach zwölfstündigem Kochen je einmal mit 100 ccm Aether ausgeschüttelt und erst nach 18 Stunden die Gesamtmenge der Gallussäure entfernt.

Die Zuckerlösung wurde in diesem Falle zu 30 ccm aufgefüllt. Im 1 dcm-Rohre beobachtet, gab sie eine Ablenkung von + 2,65°, entsprechend 1,5 g Glucose. Unter diesen Bedingungen war also ein Verlust von 25% Glucose eingetreten.

Bei einem dritten Versuche wurde 72 Stunden lang erhitzt und die Gallussäure erst am Schlusse entfernt.

Die zu 10 ccm aufgefüllte Zuckerlösung zeigte im 1 dcm-Rohre eine Ablenkung von + 7,1° = 1,3 g Glucose, entsprechend einem Verluste von 35%.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß bei der Hydrolyse des Tannins unter den angegebenen Versuchsbedingungen durch Zersetzung mindestens 20% Glucose verloren gehen. Der Verlust ist aber noch wesentlich größer, weil am Schlusse immer noch ein Körper vorhanden ist, der mit Eisenchlorid Blaufärbung liefert und durch Bleiessig gefällt wird.

E. Fischer und K. Freudenberg[1]) haben neuerdings ebenfalls die Spaltung des Tannins ausgeführt und Versuche angestellt, um den bei der Hydrolyse eintretenden Zuckerverlust zu bestimmen. Die von diesen angewandten Versuchsbedingungen weichen jedoch von den hier angegebenen erheblich ab, so daß die Resultate nicht vergleichbar sind.

Optisches Verhalten des türkischen Tannins.

Die gefundenen Werte sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Bezeichnung	Lösungsmittel	Konzentration	Rohrlänge	Beobachtete Ablenkung	Spezifisches Drehungsvermögen
Selbst bereitet	Aceton	5%	94,3 mm	+ 1,35°	+ 28,6°
Handelstannin a	Aceton	5%	94,3 mm	+ 1,35°	+ 28,6°
Handelstannin a	Essigäther	5%	94,3 mm	+ 1,35°	+ 28,6°
Handelstannin a	Essigäther	2,5%	94,3 mm	+ 0,67°	+ 28,6°
Handelstannin a	Essigäther	1%	94,3 mm	+ 0,3°	+ 31,8°
Handelstannin a	Wasser	1%	94,3 mm	+ 0,3°	+ 31,8°
Handelstannin b	Aceton	5%	94,3 mm	+ 1,35°	+ 28,6°
Handelstannin c	Aceton	5%	94,3 mm	+ 1,35°	+ 28,6°

Das optische Verhalten des türkischen Tannins ist Schwankungen unterworfen, ähnlich wie wir es beim chinesischen Tannin[2]) gefunden und wie Herzig[3]) und seine Mitarbeiter es

[1]) B. 45, 915 (1912).
[2]) Ch.-Ztg. 1912, 1201.
[3]) M. 33, 501 (1912).

auch beim Methylotannin bei ziemlich konstantem Methoxylgehalt konstatiert haben.

Ebenso wie das Drehungsvermögen des Tannins sehr verschieden angegeben wird, ist es auch bei den Molekulargewichten der Fall. Es sollte nun geprüft werden, welchen Wert das nach diesem Verfahren gewonnene türkische Tannin bei der Molekulargewichtsbestimmung durch Siedepunktserhöhung liefern würde. Das Ergebnis, zusammen mit den Vergleichsbestimmungen eines türkischen Handelstannins und zweier Proben chinesischen Tannins ist in folgender Tabelle aufgezeichnet.

Lösungsmittel: Aceton. Berechnung nach: $M = \frac{p \cdot d}{d_1}$; d = 16,7.

Bezeichnung	Lösungsmittel	Gramm Substanz in 100 g Lösungsmittel	Siedepunktserhöhung	Molekulargewicht
Selbst bereitet	Aceton	7	0,19°	615,5
Selbst bereitet	Aceton	14,3	0,32°	746,3
Türkisches Handelstannin a	Aceton	6,25	0,2°	521,8
Chinesisches Tannin von Schuchardt-Görlitz	Aceton	7	0,13°	899
Chinesisches Tannin ohne Bezeichnung	Aceton	6,57	0,105	1045

Anscheinend besitzt türkisches Tannin ein niedrigeres, chinesisches Tannin ein höheres Molekulargewicht.

P. Walden[1]) fand bei zwei durch Lösen in Amylalkohol und Fällen mit Petroläther gereinigten Tanninproben in Acetonlösung folgende Werte:

Tannin-Schuchardt	1560	1500
Tannin-Merck	763	753

Vielleicht handelt es sich auch hier um chinesisches und türkisches Tannin. Die von mir für selbstbereitetes türkisches Tannin gefundenen Zahlen weichen nicht allzusehr von den niedrigeren Werten Walden's ab.

Wie wir[2]) vor kurzem angaben, sollten, nachdem wir auch im chinesischen Tannin Glucose nachgewiesen hatten, auch die Methylderivate der beiden Tanninarten verglichen werden. Sie wurden zu dem Zwecke, nach dem Trocknen bei 100°, mit Aether angeschüttelt und mit einer ätherischen Diazomethanlösung im Ueberschuß behandelt. Hierbei ging die Hauptmenge in Lösung,

[1]) B. 31, 3167 (1898).
[2]) K. Feist und H. Haun, Ch. Z. 1912, 1201.

während ein kleinerer Teil ungelöst blieb. Dieser schien beim chinesischen Tannin größer zu sein als beim türkischen. Auch Herzig und Tscherne[1]) haben die Bildung dieses Körpers beobachtet und daher nur 60—65% des angewandten Tannins als Methylotannin erhalten. Der in Aether nicht lösliche Körper ist bisher nicht weiter untersucht worden. Er löst sich in Alkohol und auch in Aceton vollständig auf. Die 2%ige Acetonlösung des aus türkischem und die 0,5%ige des aus chinesischem Tannin stammenden Körpers ließen im 1 dcm-Rohre optische Aktivität nicht erkennen. Ob er optisch inaktiv ist, geht daraus noch nicht hervor.

Die ätherischen Lösungen enthielten das Methylotannin, welches beim Verdunsten des Lösungsmittels zurückblieb. Herzig und Tscherne haben diesen Rückstand in Benzol gelöst, das Benzol verdunstet, dann mit heißem, absolutem Alkohol aufgenommen, woraus sich beim Erkalten das Methylotannin als amorpher Körper abschied.

Das chinesische Tannin verhielt sich diesen Angaben entsprechend; das türkische zeigte dieselbe Löslichkeit, ohne sich jedoch aus dem Alkohol beim Erkalten wieder abzuscheiden. Der ölige Verdunstungsrückstand des türkischen Tannins nahm nach einiger Zeit krystallinische Beschaffenheit an, indem sich kleine Krystallnadeln bildeten. Die Krystalle waren jedoch entweder selbst von weicher Beschaffenheit oder sie waren in eine solche Masse eingebettet. Sie aus einer Lösung zu erhalten, ist bisher nicht gelungen, da sich das Präparat daraus immer erst ölig abscheidet. Aehnlich hatte sich auch das Methylderivat der Glucogallussäure verhalten.

Jedenfalls zeigen demnach auch die Methylderivate der beiden Tannine gewisse Verschiedenheiten. Ueber ihre weitere Untersuchung wird später berichtet werden.

Seinerzeit habe ich die Vermutung ausgesprochen, daß dem türkischen Tannin Glucogallussäure zugrunde liegt, woran sich zwei Moleküle Gallussäure, esterartig mit der Glucose verbunden, anschließen. Die bisher gefundenen Tatsachen sprechen nicht gegen eine solche Bindungsweise, lassen aber den Glucosegehalt niedriger und den Gallussäuregehalt höher erscheinen.

Es wurde nun versucht, durch unvollständige Hydrolyse aus dem Tanninmolekül Glucogallussäure zu erhalten. Zu dem Zwecke wurde Tannin unter den angegebenen Bedingungen mit verdünnter Schwefelsäure erhitzt, die Gallussäure mit Aether ausgeschüttelt, die noch vorhandene Gallussäureverbindung mit Bleiessig gefällt

[1]) B. 38, 989 (1905).

und der ausgewaschene Niederschlag nach der Suspension in Wasser mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Es gelang jedoch nicht, hieraus, außer Gallussäure, einen krystallisierten Körper zu erhalten. Ebensowenig führte eine durch Erhitzen mit Wasser im Autoklaven ausgeführte Hydrolyse bisher zu einem positiven Ergebnis. Bei der Schwierigkeit der Gewinnung von Glucogallussäure ist das immerhin erklärlich.

Das Tannin selbst in krystallisierten Zustand überzuführen, wurden außerordentlich viele Versuche mit den verschiedensten Lösungsmitteln ausgeführt. Ueber die Behandlung des Tannins aus dem gleichen Grunde bei niedrigen Temperaturen ist bereits früher[1]) berichtet worden. Alle diese Versuche hatten keinen Erfolg. Allem Anschein nach gelingt es aber, das Methylderivat des türkischen Tannins, vermutlich infolge seines niedrigeren Molekulargewichts, in krystallisierten Zustand überzuführen. Die einfachste Verbindung der Glucose mit der Gallussäure, die Glucogallussäure, krystallisiert bereits schon als solche, und jedenfalls wird die Krystallisationsfähigkeit in dem Maße geringer, wie sich weitere Moleküle Gallussäure an die Glucose anschließen. Vielleicht liegen in beiden Tanninarten, abhängig vom Reifezustand der Galläpfel, verschiedene Verbindungsstufen von Glucose und Gallussäure vor, indem sich an das primäre Produkt, die Glucogallussäure, weitere Moleküle Gallussäure oder Di- oder Polygallussäuren esterartig anschließen, so daß die Neigung zur Bildung hochmolekularer Verbindungen beim chinesischen Tannin größer ist als beim türkischen. Liegen die Verhältnisse so, dann muß es, da schon die Glucogallussäure tanninähnliche Eigenschaften besitzt, bei dem kolloidalen Charakter der Tannine ziemlich aussichtslos erscheinen, durch Fällung oder Lösungsmittel eine Trennung der einzelnen Verbindungsstufen herbeizuführen, also ganz einheitliche, natürliche Präparate zu erhalten.

Nachschrift.

Nach Absendung des Manuskriptes (am 26. 9. 1912) erschien am 29. 9. 1912 (B. 45, 2709 [1912]) eine zweite Abhandlung von E. Fischer und K. Freudenberg über das Tannin. Dem darin von den Herren Verfassern ausgesprochenen Wunsche, meine Angaben über Glucogallussäure zu erweitern, glaube ich hiermit entgegengekommen zu sein.

Gießen, den 20. Oktober 1912.

[1]) O. Bobertag, K. Feist und H. W. Fischer, Ber. 41, 3675 (1908).

Aus der pharmazeutischen Abteilung des chemischen Instituts der Universität Greifswald.

Die Alkaloide der Pareirawurzel.

Von M. Scholtz.

(Eingegangen den 27. IX. 1912.)

In mehreren Abhandlungen habe ich gezeigt, daß die Pareirawurzel (von der Menispermacee *Chondrodendron tomentosum*) vier Alkaloide enthält, nämlich d-Bebeerin, l-Bebeerin, r-Bebeerin und Chondrodin[1]). Als besonders charakteristisch für das optisch aktive Bebeerin, das früher nur in amorphem Zustande bekannt war, erkannte ich seine Eigenschaft, sich in Methylalkohol leicht zu lösen aber bald darauf in schwer löslichen Krystallen auszufallen. Das amorphe Alkaloid (ob d- oder l-Bebeerin ist nicht zu entscheiden, da das optische Verhalten früher nicht untersucht worden ist) wurde zuerst von Bödeker[2]) analysiert, der ihm die Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ zuschrieb. Schon vorher hatten aber Maclagan und Tilley[3]) aus der Bebeerurinde ein amorphes Alkaloid isoliert, von dem wir heute wissen, daß es mit dem Alkaloid der Pareirawurzel identisch ist, und für das von Planta[4]) die Formel $C_{19}H_{21}NO_3$ aufstellte. Schließlich untersuchte Flückiger die Alkaloide beiderlei Herkunft, erklärte sie für identisch und gab ihnen die schon von Bödeker vorgeschlagene Formel $C_{18}H_{21}NO_3$. Hier knüpften meine Untersuchungen an, die zur Darstellung des krystallisierten Bebeerins führten, das sich leicht wieder in die amorphe Modifikation zurückverwandeln läßt, und das als Ausgangsmaterial für die weiteren Arbeiten diente. Aus diesen ging hervor, daß das Alkaloid eine tertiäre Base darstellt, daß es ein an Stickstoff und ein an Sauerstoff gebundenes Methyl, sowie ein freies phenolisches Hydroxyl enthält. Als Abbauprodukte wurden bei der Zinkstaubdestillation Methylamin und o-Kresol erhalten. Da meine Analysen der krystallisierten Verbindung mit der von Bödeker und Flückiger aufgestellten Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ übereinstimmten, so ließ sich die Formel des Alkaloids in folgender Weise auflösen:

---

[1]) Dieses Archiv **236**, 530, **244**, 556 und **249**, 408.

[2]) Ann. der Chem. u. Pharm. **69**, 54.

[3]) Ann. der Chem. u. Pharm. **55**, 105.

[4]) Ann. der Chem. u. Pharm. **77**, 333.

$C_{16}H_{14}O(OH)(O.CH_3)(N.CH_3)$. Da das dritte Sauerstoffatom weder einem Hydroxyl noch einem Carbonyl angehört, so ist es zweifellos ätherartig gebunden.

Bei diesen Untersuchungen war ich von dem aus der *Radix Pareirae* gewonnenen Alkaloidgemisch und von dem damals noch im Handel befindlichen sogenannten „*Bebeerinum purum*“ ausgegangen, das mit dem Basengemenge übereinstimmte, das durch Extraktion der *Radix Pareirae* mit verdünnter Schwefelsäure und Fällen der schwefelsauren Lösung durch Soda erhalten wird. Das „*Bebeerinum purum*“ ist heute aus den Preislisten der Drogenhandlungen verschwunden, hingegen führt die Merck'sche Preisliste „*Bebeerinum sulfuricum*“ und neuerdings auch ein „*Bebeerinum sulfuricum crystallisatum*“ auf. Kürzlich hat nun auch Faltis[1]) den Alkaloiden der Pareirawurzel seine Aufmerksamkeit zugewandt, hat diese beiden Merck'schen Präparate einer Untersuchung unterzogen und gefunden, daß sich aus dem amorphen *Bebeerinum sulfuricum* drei Alkaloide gewinnen lassen, die er als β-Bebeerin, Alkaloid B und Isobebeerin bezeichnet, von denen aber keines mit dem von mir beschriebenen Bebeerin identisch ist. Für die Identifizierung mit dem längst bekannten Bebeerin käme nur die von Faltis β-Bebeerin genannte Base in Betracht, die auf ähnliche Weise isoliert wurde, wie ich es früher für das Bebeerin angegeben habe, doch gelang es Faltis nicht, sein Alkaloid durch Methylalkohol zur Krystallisation zu bringen. Gerade diese Umwandlung, die von keinem anderen Lösungsmittel hervorgerufen wird, vollzieht sich aber außerordentlich leicht und ist so charakteristisch, daß sie zur Erkennung des Methylalkohols dienen kann, was gelegentlich von Bedeutung sein kann, da nur einige Tropfen Methylalkohol dazu gehören, um die Reaktion sichtbar zu machen. Gibt man in ein Reagenzglas einige Zentigramme amorphes Bebeerin und einige Tropfen Methylalkohol, so kann man nach kurzer Zeit an der Gefäßwandung und noch deutlicher unter dem Mikroskop die charakteristischen, gut ausgebildeten, prismatischen Stäbchen des krystallisierten Bebeerins erkennen. Vergleichende Versuche haben gezeigt, daß noch ein Gemisch gleicher Teile von Methyl- und Aethylalkohol die Reaktion deutlich hervorruft, bei geringerem Gehalt an Methylalkohol tritt sie erst nach einigen Stunden ein und wird unsicher.

Das käufliche Bebeerinsulfat habe ich niemals untersucht, hingegen habe ich wiederholt auf die leichte Veränderlichkeit der

[1]) Monatsh. f. Chem. **33**, 873 (1912).

amorphen Alkaloide der Pareirawurzel hingewiesen, auf die es zurückzuführen ist, daß das durch Ausziehen der Wurzel mit schwefelsäurehaltigem Wasser und Fällen mit Natriumkarbonat erhaltene Alkaloidgemisch nach einiger Zeit zum großen Teil in Säuren unlöslich geworden ist, und die die Untersuchung dieser Alkaloidgruppe außerordentlich erschwert. Wenn daher Faltis aus dem Bebeerinsulfat ein Alkaloid isoliert hat, das die Umwandlung durch Methylalkohol nicht erfährt, so liegt hier vielleicht ein solches Umwandlungsprodukt vor. Nun stellt aber Faltis auf Grund einer größeren Reihe von Analysen für dieses amorphe Alkaloid die Formel $C_{21}H_{23}NO_4$ auf, wonach es allerdings nicht ohne weiteres als ein Umwandlungsprodukt einer Verbindung der Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_3$ angesehen werden könnte. Ferner isolierte Faltis ein in sehr geringer Menge im amorphen Bebeerinsulfat enthaltenes krystallisiertes Alkaloid, das Isobebeerin, das bei 295° schmilzt und nur in heißem Chloroform und in Pyridin leicht löslich ist. Das Sulfat dieses Alkaloids bildet nach Faltis das von der Firma Merck in den Handel gebrachte *Bebeerinum sulfuricum crystallisatum*. Auch für das Isobebeerin fand Faltis die Zusammensetzung $C_{21}H_{23}NO_4$, ferner ermittelte er darin ein an Stickstoff und ein an Sauerstoff gebundenes Methyl und zwei freie phenolische Hydroxyle, so daß sich die Formel dieser Verbindung wie folgt darstellt: $C_{19}H_{15}O(NCH_3)(OH)_2(OCH_3)$. Schließlich hat Faltis auch eine Probe des von mir vor mehreren Jahren dargestellten krystallisierten Bebeerins, die sich im chemischen Institut der Universität Wien befindet, analysiert und auch hierfür die Formel $C_{21}H_{23}NO_4$ richtig befunden. Durch diese von meinen früheren Untersuchungen so sehr abweichenden Ergebnisse wurde ich veranlaßt, mich von neuem mit der Zusammensetzung der Alkaloide der Pareirawurzel zu beschäftigen. Hierbei ergab sich, daß Faltis seine Analysenresultate unrichtig ausgelegt hat, und daß die von ihm aufgestellten Formeln nicht in Betracht kommen können.

Von dem von mir dargestellten krystallisierten Bebeerin, dem ich früher im Anschluß an die von Bödeker und von Flückiger für das amorphe Alkaloid aufgestellte Formel die Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_3$ zugeschrieben habe, veröffentlicht Faltis vier Analysen, die aber nur Kohlenstoff- und Wasserbestimmungen darstellen. Es muß überraschen, daß Faltis, ehe er so weitgehende Schlüsse zog, nicht auch den Stickstoffgehalt der Verbindung festgestellt hat. Meine neuerdings mit dem aus Methylalkohol umkrystallisierten Bebeerin ausgeführten Ana-

lysen gaben Werte, die allenfalls im Kohlenstoff und Wasserstoff, hingegen im Stickstoff garnicht mit der dem Alkaloid von Faltis zugeschriebenen Formel $C_{21}H_{23}NO_4$ übereinstimmen. Der Kohlenstoffgehalt bleibt auch etwas hinter dem von der Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ geforderten zurück, stimmt hingegen gut mit der Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ überein:

1. 0,1869 g Substanz gaben 0,4919 g CO_2 und 0,1133 g H_2O.
2. 0,1785 g Substanz gaben 0,4669 g CO_2 und 0,1033 g H_2O.
3. 0,1812 g Substanz gaben 0,4771 g CO_2 und 0,1115 g H_2O.
4. 0,3342 g Substanz gaben 15,9 ccm N (B = 758 mm, t = 28°).
5. 0,1499 g Substanz gaben 6,3 ccm N (B = 770 mm, t = 18°).
6. 0,1820 g Substanz gaben 7,6 ccm N (B = 770 mm, t = 18°).

Berechnet für

	$C_{17}H_{19}NO_3$:	$C_{18}H_{21}NO_3$:	$C_{21}H_{23}NO_4$:
C	71,58	72,24	71,35
H	6,66	7,02	6,56
N	4,93	4,68	3,97

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
C	71,76	71,34	71,81	—	—	—
H	6,73	6,47	6,88	—	—	—
N	—	—	—	5,18	4,89	4,86

Die Gegenüberstellung der Formeln zeigt, daß eine Entscheidung zwischen $C_{17}H_{19}NO_3$ und $C_{18}H_{21}NO_3$ nur durch die Bestimmung des Kohlenstoffs zu treffen ist, der einen Unterschied von 0,6% aufweist. Bei der Wahl zwischen den Formeln $C_{17}H_{19}NO_3$ und $C_{21}H_{23}NO_4$ aber wird es hauptsächlich auf die Bestimmung des Stickstoffgehalts ankommen, in dem sie sich nahezu um 1% unterscheiden. Bei meinen ersten Analysen des krystallisierten Bebeerins, die ich 1898 veröffentlichte[1]), lag der Kohlenstoffgehalt sehr nahe dem der Formel $C_{18}H_{21}NO_3$, während Wasserstoff und Stickstoff mit beiden Formeln übereinstimmten. Später habe ich gelegentlich der Auffindung des razemischen Bebeerins nochmals zwei Kohlenstoff-Wasserstoffbestimmungen ausgeführt[2]), bei denen der für Kohlenstoff gefundene Wert mit 71,9% zwischen dem der beiden Formeln $C_{17}H_{19}NO_3$ und $C_{18}H_{21}NO_3$ lag und mithin keine Veranlassung gab, die einmal angenommene Formel zu ändern. Noch weniger konnte dies auf Grund der Analysen der Derivate des Bebeerins geschehen, da diese sämtlich ein höheres Molekulargewicht besitzen und die Unterschiede bei ihnen noch geringer sind. Auf Grund meiner

[1]) Dieses Archiv **236**, 533.

[2]) Ibidem **244**, 557.

jetzigen Untersuchungen muß ich aber dem Bebeerin die Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ zuschreiben, zumal auch die Analysen von Faltis mit dieser Formel besser übereinstimmen, als mit der früheren. Faltis fand:

	1.	2.	3.	4.
C	71,25	71,30	71,64	71,61
H	6,31	6,46	6,36	6,32

Dieselbe Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ ergibt sich aber auch für das aus dem Merck'schen *Bebeerinum sulfuricum crystallisatum* gewonnene schön krystallisierende Isobebeerin, dem Faltis ebenfalls die Formel $C_{21}H_{23}NO_4$ zuschreibt. Faltis gibt für dieses Alkaloid die folgenden Analysenzahlen an, denen ich die theoretischen Werte der beiden fraglichen Formeln gegenüberstelle:

	Berechnet für		Gefunden:					
	$C_{17}H_{19}NO_3$:	$C_{21}H_{23}NO_4$:	1.	2.	3.	4.	5.	6.
C	71,58	71,35	71,21	71,29	71,13	71,70	71,46	—
H	6,66	6,56	6,40	6,55	6,30	6,35	6,54	—
N	4,92	3,97	—	—	—	—	—	4,66

Hier liegt eine Stickstoffbestimmung vor. Der gefundene Wert unterscheidet sich von dem Stickstoffgehalt der Verbindung $C_{17}H_{21}NO_3$ nur um 0,26%, von dem der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_4$ aber um 0,69%. Für dieselbe Verbindung fand ich die folgenden Zahlen:

1. 0,1848 g Substanz gaben 0,4869 g CO_2 und 0,1137 g H_2O.
2. 0,1933 g Substanz gaben 0,5057 g CO_2 und 0,1173 g H_2O.
3. 0,1482 g Substanz gaben 6,6 ccm N (B = 766 mm, t = 24°).
4. 0,4004 g Substanz gaben 18,4 ccm N (B = 767 mm, t = 22°).
5. 0,1421 g Substanz gaben 6,0 ccm N (B = 753 mm, t = 17°).

	Berechnet für:		Gefunden:				
	$C_{17}H_{19}NO_3$:	$C_{21}H_{23}NO_4$:	1.	2.	3.	4.	5.
C	71,58	71,35	71,85	71,35	—	—	—
H	6,66	6,56	6,88	6,79	—	—	—
N	4,92	3,97	—	—	5,01	5,22	4,83

Hiernach kann es als festgestellt gelten, daß die Zusammensetzung des Isobebeerins durch die Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ ausgedrückt wird, daß es also ein Isomeres des Bebeerins darstellt. Die Unhaltbarkeit der Formel $C_{21}H_{23}NO_4$ ergibt sich auch aus der Analyse des Sulfats (*Bebeerinum sulfuricum crystallisatum* Merck). Dieses bildet körnige, gelbe bis bräunliche Krystalle, die sich sehr leicht in Wasser lösen. Das Salz ist außerordentlich reich an Krystallwasser, bei 100° verliert es 31—32% an Gewicht, was, bei Annahme der Formel $(C_{17}H_{19}NO_3)_2H_2SO_4$, einem Gehalt von 16—18 Molekeln

Krystallwasser entspricht. Vermutlich ist er nicht konstant, sondern je nach der Temperatur und dem Feuchtigkeitsgehalt der Luft einem geringen Wechsel unterworfen. Das beim Trocknen bis zur Gewichtskonstanz zurückbleibende bräunliche Salz ist sehr hygroskopisch, so daß es nur im geschlossenen Wägegläschen gewogen werden kann. Die wasserfreie Substanz gab bei der Sulfatbestimmung folgende Werte:

1. 0,4284 g Substanz gaben 0,1463 g $BaSO_4$.
2. 0,5234 g Substanz gaben 0,1839 g $BaSO_4$.

Berechnet für:	Gefunden:	
$(C_{17}H_{19}NO_3)_2H_2SO_4$:	1.	2.
SO_4 14,37%	14,05	14,45

Mit der Formel $C_{21}H_{23}NO_4$ läßt sich dieses Resultat garnicht in Einklang bringen.

Faltis hat aber auch die Methyl- und Hydroxylzahl des Isobebeerins bestimmt. Der Prozentgehalt der beiden Formeln an Methyl zeigt keine so erheblichen Abweichungen, daß die Bestimmung eine Entscheidung herbeiführen könnte, hingegen ist die Hydroxylbestimmung von Interesse, da Faltis dem Isobebeerin zwei phenolische Hydroxyle zuschreibt. Für das Bebeerin ist längst nachgewiesen, daß es nur ein freies Hydroxyl besitzt, und da das Isobebeerin dieselbe Zusammensetzung besitzt und überhaupt dem Bebeerin außerordentlich nahe steht, so dürfte auch ihm nur ein Phenolhydroxyl zukommen. Tatsächlich steht der von Faltis gefundene Wert der Verbindung $C_{17}H_{18}NO_2(OH)$ viel näher, als der von ihm befürworteten Formel $C_{21}H_{21}NO_2(OH)_2$:

Berechnet für		Gefunden:
$C_{17}H_{18}NO_2(OH)$:	$C_{21}H_{21}NO_2(OH)_2$:	
OH 5,96%	9,63	7,20

Das Vorkommen zweier phenolischer Hydroxyle im Isobebeerin suchte Faltis ferner durch die Darstellung einer Dimethylverbindung zu beweisen. Für dieses angebliche Dimethylisobebeerin erhielt er nun bei der Bestimmung der Methylzahl einen Wert, der wiederum besser zu der Formel eines Monomethylderivats der Verbindung $C_{17}H_{19}NO_3$ stimmt als zu der eines Dimethylderivats der Verbindung $C_{21}H_{23}NO_4$:

Berechnet für		Gefunden:
$C_{15}H_{12}O(NCH_3)(OCH_3)_2$:	$C_{19}H_{15}O(NCH_3)(OCH_3)_3$:	
CH_3 15,05%	15,67	14,12

Nachdem die Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ für das Isobebeerin festgestellt ist, beweist dieser Versuch, daß es nur ein freies Hydroxyl enthält.

Das Isobebeerin ist optisch aktiv. Faltis fand in 1,73%iger Lösung in Pyridin im Dezimeterrohr eine Linksdrehung von —0,81° oder $[\alpha]_D$ = —47,7 bei 22°. Das von mir untersuchte Präparat ist rechtsdrehend, und zwar beträgt der Drehungswinkel in 4,24%iger Pyridinlösung im Dezimeterrohr + 2,9° bei 20° oder $[\alpha]_D^{20}$ = + 68,4°. Demnach muß man annehmen, daß auch das Isobebeerin, wie ich es früher für das Bebeerin nachgewiesen habe, in der Pareirawurzel in beiden enantiomorphen Formen vorkommt, so daß das käufliche Präparat sowohl die eine, wie die andere Modifikation enthalten kann. Auch das Sulfat des von mir untersuchten Isobebeerins ist in wässeriger Lösung rechtsdrehend.

Die Eigenschaften des Isobebeerins, sein hoher Schmelzpunkt (295°), seine Löslichkeitsverhältnisse und das mikroskopische Bild der Krystalle erinnerten mich an das früher von mir aus der Pareirawurzel isolierte razemische Bebeerin[1]). Die Aktivität des Isobebeerins schließt die Identität beider Verbindungen aus, dennoch prüfte ich das Verhalten des Gemisches beider Alkaloide beim Erhitzen. Gleiche Mengen wurden in wenig Pyridin gelöst und durch verdünnten Methylalkohol gefällt. Die ausgefallenen mikroskopischen Stäbchen zeigten gegenüber dem reinen Isobebeerin nur eine Schmelzpunktsdepression von 4—5°. Beide Verbindungen entsprechen der Formel $C_{15}H_{12}O(OH)(OCH_3)(NCH_3)$ und sind sehr wahrscheinlich stereoisomer.

Ich habe mich zunächst mit den beiden von Faltis analysierten krystallisierten Alkaloiden beschäftigt, da es häufig schwierig ist, aus amorphen Substanzen, namentlich in Anbetracht der Veränderlichkeit der amorphen Bebeerine, völlig eindeutige Analysenresultate zu erhalten. Doch zeigt eine Betrachtung der von Faltis für das amorphe β-Bebeerin angeführten Analysenzahlen, dem er ebenfalls die Zusammensetzung $C_{21}H_{23}NO_4$ zuschreibt, daß auch sie zum mindesten ebenso gut mit der Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ im Einklang stehen.

Schließlich hält Faltis seine Untersuchungsergebnisse für ausreichend zur Aufstellung einer Konstitutionsformel des Bebeerins, doch erscheint es nach dem vorstehenden nicht erforderlich, auf diese Formel näher einzugehen. Da das Bebeerin, solange ihm die Formel $C_{18}H_{21}NO_3$ zugeschrieben wurde, als ein Isomeres des Codeins erschien, dem es auch darin gleicht, daß das methylierte Stickstoffatom einem hydrierten Ringsystem angehört, und daß es ein Hydroxyl, ein Methoxyl und ein ätherartig gebundenes

[1]) Dieses Archiv **244**, 555.

Sauerstoffatom enthält, da ferner beide Alkaloide einander nahe stehenden Pflanzenfamilien entstammen, so lag es nahe, auch in dem weiteren Aufbau ihrer Formeln Beziehungen zu vermuten. Solange eine weitergehende Uebereinstimmung indessen nicht durch experimentelle Belege wahrscheinlich gemacht werden konnte, habe ich auf ihre Erörterung verzichtet. Heute ist nachgewiesen, daß das Bebeerin in der Bruttozusammensetzung nicht dem Codein, sondern dem Morphin gleicht, und es könnte gleich diesem als ein niederes Homologes des Codeins aufzufassen sein. Faltis hat eine auf bloßer Spekulation beruhende Formel „mit allem Vorbehalt" aufgestellt. Da dieser Versuch auf unzureichender experimenteller Grundlage unternommen wurde, so mußte er um so mehr auf Irrwege führen, als die von Faltis dem Bebeerin zugeschriebene Zusammensetzung von der wirklichen um den Komplex C_1H_1O abweicht. Ich gedenke demnächst ausführlicher auf die Konstitution des Bebeerins einzugehen.

Mitteilungen aus dem pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

Von Ernst Schmidt.

240. Ueber das Rechts-Lupanin (II).

Von Dr. August Beckel.

(Eingegangen den 10. X. 1912.)

Die im nachstehenden skizzierten Versuche gehören einer Untersuchungsreihe an, über deren ersten Teil bereits vor Jahresfrist ausführlich berichtet wurde[1]). Im Anschluß an jene erste Mitteilung soll sich dieser weitere Bericht zunächst nur auf eine kurze Darlegung einiger anderer, in der Zwischenzeit über das Verhalten des Rechts-Lupanins gemachter Beobachtungen beschränken, da eine direkte Fortsetzung dieser Versuche durch äußere Umstände vorläufig ausgeschlossen ist. Die Details derselben sollen einer späteren Publikation vorbehalten bleiben, sobald die von anderer Seite weitergeführten Arbeiten zu dem gewünschten Abschluß gediehen sind.

[1]) Dieses Archiv **249**, 333 (1911).

A. Alkaloidgehalt der Samen von Lupinus angustifolius.

Die zu den früheren Versuchen verwendeten, von Metz & Co. in Steglitz bezogenen Lupinensamen enthielten im Mittel 0,92% Alkaloid, berechnet auf Lupanin (l. c.). Aus derselben Bezugsquelle stammten auch die folgenden, in gleicher Weise auf ihren Alkaloidgehalt geprüften Muster:

No. I, bezogen im November 1910,
No. II, bezogen im Januar 1911,
No. III, bezogen im Mai 1911.

Muster No.	Material	Extraktionsmittel	Verbrauch an ccm $^n/_{100}$-HCl für 50 ccm = 5 g Material	Lupanin %
I.	Samen	Aether	19,00	0,94
I.	Samen	Chloroform-Aether	18,19	0,90
II.	Samen	Aether	23,18	1,15
II.	Samen	Chloroform-Aether	24,18	1,20
II.	Entschälte Samen	Aether	27,37	1,36
II.	Schalen	Aether	5,20	0,26
III.	Samen	Aether	20,27	1,03
III.	Samen	Chloroform-Aether	23,11	1,19

Aus den vorstehenden Bestimmungen geht einesteils hervor, daß es auf das Resultat derselben ohne wesentlichen Einfluß ist, ob dabei Aether oder Chloroform-Aether als Lösungsmittel zur Anwendung gelangt, anderenteils, daß die Samenschale nur etwa ein Fünftel des Alkaloidgehalts des eigentlichen Samens besitzt. Das Verhältnis von Samenschale zu eigentlichem Samen wurde als 27,8: 72,2 ermittelt.

Das für die im nachstehenden beschriebenen Oxydations- und Bromierungsversuche verwendete Rechts-Lupanin war von der Firma E. Merck in Darmstadt in bereitwilligster Weise aus Lupinensamen, die im Januar 1911 von Metz & Co. in Steglitz bezogen waren, durch Extraktion mit salzsäurehaltigem Alkohol dargestellt worden (l. c.). Die Aetherausschüttelungen hatten hierbei 425 g, die Chloroform-Aetherauszüge noch 312 g Alkaloidhydrochlorid ergeben. Bei der weiteren Reinigung dieser Rohprodukte wurden hieraus etwa 460 g krystallisiertes Rechts-Lupaninhydrochlorid und etwa 280 g krystallisiertes Oxylupaninhydrochlorid erhalten.

Die Identifizierung des Rechts-Lupanins erfolgte durch die Analyse des Hydrochlorids: $C_{15}H_{24}N_2O$, HCl +

$2 H_2O$; Schmelzpunkt 127—128⁰; $[\alpha]_D = + 62^0$; des Hydrojodids: $C_{15}H_{24}N_2O, HJ + 2 H_2O$; Schmelzpunkt 184—185⁰; $[\alpha]_D = + 42{,}3^0$ und des Aurats: $C_{15}H_{24}N_2O, HCl + AuCl_3$, Schmelzpunkt 200⁰.

Das Oxylupanin wurde charakterisiert durch die Analyse des Hydrochlorids: $C_{15}H_{24}N_2O_2, HCl$; Schmelzpunkt 283⁰; $[\alpha]_D = + 45{,}2^0$; des Hydrojodids: $C_{15}H_{24}N_2O_2, HJ + 2 H_2O$; Schmelzpunkt 93—94⁰; $[\alpha]_D = + 33^0$ und des Aurats: $C_{15}H_{24}N_2O_2, HCl + AuCl_3$, Schmelzpunkt 205—206⁰.

Der sehr beträchtliche Gehalt der von E. Merck aus den Samen von *Lupinus angustifolius* (blaue Lupine) isolierten Rohalkaloide an Oxylupanin muß überraschen, da die früheren, mit den Hilfsmitteln des Laboratoriums ausgeführten Darstellungen nur Rechts-Lupanin geliefert hatten. Die von diesen Lupinensamen ausgeführten Alkaloidbestimmungen ergaben unter Anwendung von Aether einen Gehalt von 1,15%, unter Anwendung von Chloroform-Aether von 1,20% Alkaloid, berechnet auf Lupanin. Da das Oxylupanin in Aether nur sehr wenig löslich ist, so gewinnt es nach diesen Bestimmungen den Anschein, als ob das Oxylupanin, welches in den von E. Merck dargestellten Rohalkaloiden zu nahezu 38% (auf freie Basen berechnet) enthalten war, als solches nicht präformiert in den angewendeten Lupinensamen vorhanden war, sondern im wesentlichen erst bei der weiteren Verarbeitung der hieraus gewonnenen Extrakte gebildet worden ist. Es würde dies auch mit den bisherigen Beobachtungen, nach welchen aus den Samen der blauen Lupine, auch bei weiterer Ausschüttelung mit Chloroform oder mit Chloroform-Aether, nur Rechts-Lupanin isoliert werden konnte, im Einklang stehen. Es soll jedoch diese eigentümliche Erscheinung, sowohl bei den Samen von *Lupinus angustifolius*, als auch bei den Samen von *Lupinus perennis* noch einer weiteren Untersuchung unterworfen werden.

B. Oxydation des Rechts-Lupanins.

Obschon die Einwirkung von Oxydationsmitteln auf Rechts-Lupanin bereits wiederholt den Gegenstand von Untersuchungen gebildet hat, ist es doch bisher nicht gelungen, die hierbei gebildeten Produkte in größerer Menge und in chemischer Reinheit zu gewinnen.

Die Versuche, welche J. Callsen[1]) mit Wasserstoffsuperoxyd, mit gelbem Quecksilberoxyd und mit Salpetersäure anstellte,

---

[1]) Dieses Archiv **237**, 577 (1899).

um hierdurch eine Oxydation des Rechts-Lupanins herbeizuführen, waren ohne Erfolg. Dagegen erhielt C. Siebert[1]) bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung auf Lupanin eine Verbindung der Formel $C_{15}H_{21}N_2O_3$, neben einer stickstoffhaltigen, nicht näher charakterisierten Säure. Bei der Wiederholung dieser Oxydationsversuche mit Kaliumpermanganat erhielt auch J. Callsen (l. c.) ein als Platindoppelsalz isoliertes Produkt, welches nach den angegebenen analytischen Daten wohl ebenfalls als ein oxydiertes Lupanin: $C_{15}H_{24}N_2O_3$, anzusprechen sein dürfte, da die von diesem Autor vermutete Spaltung des Lupanins nach den neueren Beobachtungen kaum in Betracht kommt.

Das Verhalten des Rechts-Lupanins gegen Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung ist in der Wärme und in der Kälte auch von A. Soldaini[2]) studiert worden. Aus den hierbei erzielten Resultaten — es wurde das Goldsalz einer Base der Formel $C_{13}H_{22}NO$ oder $C_{13}H_{22}N_2$ isoliert — schloß Soldaini, daß in dem Rechts-Lupanin der eine stickstoffhaltige Kern sich schwerer durch Einwirkung von Oxydationsmitteln zerstören läßt als der andere, sowie daß das Rechts-Lupanin eine Aethylen- oder Oxäthylengruppe enthält, die unter gewissen Oxydationsbedingungen in Gestalt von Oxalsäure abgespalten werden kann.

Um einen weiteren Vergleich des Lupanins mit dem Sparteïn zu ermöglichen, wurde versucht, diese Base zunächst nur einer mäßigen Oxydation zu unterwerfen. Es schien dies um so mehr angezeigt zu sein, als, soweit es die Mitteilungen von Soldaini erkennen lassen, sich das Lupanin bei energischer Permanganatoxydation ähnlich wie das Sparteïn verhält. Für letzteres ergaben die Untersuchungen von Bernheimer[3]), von Ahrens[4]) und besonders von Bamberger[5]), daß bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat, gleichviel ob in neutraler, saurer oder alkalischer Lösung operiert wurde, und unabhängig von der Wahl der Temperatur, der Mengen- und Konzentrationsverhältnisse, stets als Hauptprodukt Oxalsäure resultierte. Auch bei mäßiger Oxydation ist es jedoch bisher nicht gelungen, einen weiteren Einblick in die Konstitution des Lupanins zu gewinnen. Die nachstehenden Mitteilungen beschränken sich daher zunächst nur darauf,

---

[1]) Ibidem **229**, 544 (1891).

[2]) Gazz. chim. ital. **33**, I., 428 (1903).

[3]) Ibidem **13**, 451 (1883).

[4]) Ber. d. chem. Ges. **20**, 2218 (1887).

[5]) Ann. d. Chem. **235**, 376 (1886).

die Versuchsergebnisse, welche bei der Einwirkung von Chromsäure, von Wasserstoffsuperoxyd und von Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung auf Rechts-Lupanin erzielt wurden[1], zur Orientierung kurz wiederzugeben.

1. Oxydation des Rechts-Lupanins mit Chromsäure.

Die Oxydation des Lupanins mit Chromsäure ist unter ähnlichen Versuchsbedingungen zur Ausführung gebracht worden, wie es von Willstätter und Marx[2] für die Oxydation des Sparteïns angegeben ist. Lupaninsulfat wurde zu diesem Zwecke mit Chromsäureanhydrid und Schwefelsäure in solchen Mengenverhältnissen erhitzt, daß auf 1 Mol. Lupanin 3 Atome Sauerstoff zur Einwirkung gelangen konnten. Hierbei zeigte sich, daß noch ein größerer Teil des angewendeten Lupanins unverändert in dem Reaktionsprodukt enthalten war, obschon das angewendete Chromsäureanhydrid vollständig in Chromisulfat verwandelt war. Dies war auch noch der Fall, als das Chromsäureanhydrid in solcher Menge angewendet wurde, daß auf 1 Mol. Lupanin 6 Atome Sauerstoff zur Einwirkung kommen konnten.

Die Natur der hierbei in geringer Ausbeute gebildeten, in Gestalt von Platin- oder Golddoppelsalzen isolierbaren Oxydationsprodukte war je nach den obwaltenden Versuchsbedingungen eine verschiedene. Bei allen diesen Oxydationsversuchen hatte es jedoch den Anschein, als ob ein Teil des angewendeten Lupanins in tiefergreifender Weise verändert würde. Neben unverändertem Lupanin konnte eine Base in Gestalt ihres Platin- und Golddoppelsalzes isoliert werden, welche 2 Atome Sauerstoff mehr enthielt als das Lupanin. Die geringen Mengen, welche von diesen und vielleicht auch noch anderen Oxydationsprodukten bisher nur erhalten werden konnten, gestatteten jedoch vorläufig eine nähere Charakterisierung derselben nicht.

2. Oxydation des Rechts-Lupanins mit Wasserstoffsuperoxyd.

Wasserstoffsuperoxydlösung von 3% rief, in der 20 fachen Menge angewendet, bei 10 tägiger Einwirkung keine Veränderung des Rechts-Lupanins hervor. Wasserstoffsuperoxydlösung von 30% führte bei mehrtägiger Einwirkung zwar zur Bildung eines Oxydationsproduktes, jedoch war die Ausbeute hieran nur eine sehr geringe. Bessere Resultate wurden erzielt, als Wasserstoffsuperoxydlösung von 3% in 20—25 facher Menge, unter Zusatz

[1]) Inaugural-Dissertation, Marburg 1910.

[2]) Ber. d. chem. Ges. **38**, 1772 (1905).

eines Katalysators, mit Lupanin in Reaktion versetzt wurde. Als Katalysator diente eine geringe Menge gesättigter Ferrosulfatlösung. Unter diesen Versuchsbedingungen konnte nach 8- bezw. 14 tägiger Einwirkung, durch Ueberführung des Reaktionsproduktes in Aurate, außer Lupaninaurat vom Schmelzpunkt 199—200°, ein schwerer lösliches, bei 214° schmelzendes, in Nadeln krystallisierendes, und ein leichter lösliches, bei 188—189° schmelzendes, ebenfalls in Nadeln krystallisierendes Aurat isoliert werden. Diese letzteren beiden Golddoppelsalze entsprechen in der Zusammensetzung der Formel $C_{15}H_{24}N_2O_2$, HCl + $AuCl_3$. Das dem bei 188 bis 189° schmelzenden Aurat entsprechende Platinat: $(C_{15}H_{24}N_2O_2, HCl)_2 PtCl_4 + 3 H_2O$, krystallisierte in Nadeln vom Schmelzpunkt 222—227°, die zu Rosetten vereinigt waren.

3. Oxydation des Rechts-Lupanins mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung.

Durch Titrationsversuche wurde zunächst festgestellt, daß das Lupanin bei gewöhnlicher Temperatur in verdünnter, durch Natriumkarbonat alkalisierter Lösung eine solche Menge von Kaliumpermanganat entfärbt, als einem Verbrauch von 2 Atomen Sauerstoff auf 1 Mol. der Base entspricht. Um die Natur des hierbei gebildeten Oxydationsproduktes zu ermitteln, ließ ich daher die für 2 Atome Sauerstoff berechnete Menge Kaliumpermanganat auf das in alkalischer Lösung befindliche Rechts-Lupanin einwirken. 5 g Lupaninhydrochlorid wurden zu diesem Zwecke mit etwa 6 g krystallisiertem Natriumkarbonat in 150—200 ccm Wasser gelöst und diese Lösung mit 625 ccm einer Kaliumpermanganatlösung, die 5,22 g $KMnO_4$ im Liter enthielt, unter Umrühren im Laufe einer Viertelstunde versetzt. Das ausgeschiedene Mangansuperoxydhydrat wurde alsdann von der Flüssigkeit getrennt, mit heißem Wasser ausgewaschen und das Filtrat, nach der Neutralisation mit Salzsäure, hierauf auf ein kleines Volum eingedampft. Durch Zusatz von Alkohol wurde dann dieses Produkt nach Möglichkeit von Alkalichloriden befreit, das Filtrat hierauf von neuem auf ein kleines Volum eingedampft und hiermit diese Operation wiederholt.

Aus einem Teil dieses von Alkohol befreiten Reaktionsproduktes wurde ein Aurat dargestellt, welches zunächst als ölige Masse zur Ausscheidung gelangte. Durch Lösen dieser Masse in verdünntem Alkohol, Ausfällen des Goldes durch Schwefelwasserstoff und erneute Ueberführung der zuvor eingeengten Lösung in ein Aurat gelang es jedoch dasselbe in gelben, bei 188—189° schmelzenden, warzenförmigen Krystallen zu gewinnen.

Das entsprechende Platindoppelsalz resultierte bei langsamem Verdunsten in nadelförmigen Krystallen, die bei 213° sich schwärzten und bei 219—221° schmolzen. Die Zusammensetzung desselben entsprach der Formel $(C_{15}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl)_2PtCl_4 + 2 H_2O$.

Da die im vorstehenden beschriebenen Oxydationsprodukte zunächst nur als Doppelsalze zur Analyse gelangten, so läßt sich die Anzahl der im Molekül derselben enthaltenen Wasserstoffatome auf Grund dieser Analysen vorläufig nicht mit Sicherheit angeben. Ebenso muß es den weiteren Versuchen vorbehalten bleiben, zu entscheiden, ob es sich bei diesen Oxydationsprodukten um Hydroxylderivate des Lupanins handelt, oder ob der aufgenommene Sauerstoff sich in anderer Verbindungsform darin befindet. Interesse haben die bisherigen Versuchsergebnisse zunächst nur insoweit, als sie erkennen lassen, daß das Lupanin befähigt ist, mit relativer Leichtigkeit ein bezw. zwei Atome Sauerstoff aufzunehmen und entsprechende Oxydationsprodukte zu liefern. In dieser Hinsicht besteht eine gewisse Analogie mit dem Verhalten des Sparteïns gegen Oxydationsmittel, welches durch die Arbeiten von Bernsteiner[1]), Bamberger[2]), Ahrens[3]), Willstätter und Marx[4]), Wolffenstein und Wackernagel[5]), sowie Moureu und Valeur[6]) bekanntgegeben worden ist.

C. Einwirkung von Brom auf Rechts-Lupanin.

Nach den Untersuchungen von A. Soldaini[7]), L. S. Davis[8]) und J. Callsen[9]) soll durch Einwirkung von Brom auf Rechts-Lupanin und darauf folgendes Kochen des hierbei als Einwirkungsprodukt gebildeten Perbromids mit Alkohol eine Spaltung des Lupanins in zwei neue Basen $C_8H_{15}NO$ und $C_7H_{11}NO$ bezw. C_7H_9NO

---

[1]) Gazz. chim. ital. **13,** 451 (1886).

[2]) Ann. **235,** 376 (1886).

[3]) Ber. **20,** 2218 (1887); **24,** 1095 (1891); **25,** 3607 (1892); **26,** 3036 (1893); **30,** 195 (1897); **38,** 3268 (1905).

[4]) Ber. **37,** 2351 (1904); **38,** 1772 (1905).

[5]) Ber. **37,** 3238 (1904).

[6]) Bull. Soc. Chim. (3), **33,** 1236 (1905).

[7]) L'Orosi 1902; Gazz. chim. ital. **23,** I., 143 (1893); Dieses Archiv **231,** 481 (1893); Gazz. chim. ital. **25,** I., 352 (1895); Chem. Centralbl. 1895, II., 162 (L'Orosi 18, 37); Gazz. chim. ital. **27,** II., 191 (1897); Dieses Archiv **235,** 368 (1897); Gazz. chim. ital. **32,** I., 389 (1902); Chem. Centralbl. 1905, I., 826.

[8]) Dieses Archiv **235,** 251 (1897).

[9]) Ibidem **237,** 585 (1899).

(nach Soldaini) eintreten. Das Sauerstoffatom dieser beiden Spaltungsprodukte soll nach Davis in Gestalt einer Hydroxylgruppe in das Molekül derselben eingefügt sein. Bisher lagen jedoch von diesen beiden Spaltungsprodukten nur einige Angaben über die Salze der Base $C_8H_{15}NO$ vor, wogegen über die zweite, 7 Atome Kohlenstoff enthaltende Base kaum etwas Positives bekannt war. J. Callsen vermochte sogar eine derartige Base aus den Zersetzungsprodukten des Lupaninperbromids überhaupt nicht zu isolieren, wogegen Soldaini darin noch ein weiteres, unter obigen Bedingungen gebildetes Spaltungsprodukt mit einem Gehalt von 9 Atomen Kohlenstoff aufgefunden haben wollte.

In Erwägung der Lückenhaftigkeit und der Unsicherheit der bisherigen Kenntnis jener Basen hatte E. Schmidt[1]) bereits vor längerer Zeit ein erneutes Studium jenes eigenartigen Zerfalls des Lupaninmoleküls, welcher mit der sonstigen Beständigkeit desselben in einem gewissen Widerspruch steht, in Aussicht gestellt. Im nachstehenden soll über die hier in dieser Richtung bisher erzielten Resultate kurz berichtet werden.

Zur Charakterisierung der nach Soldaini, Davis und Callsen gebildeten Spaltungsprodukte des Lupanins schien vor allem das Studium der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf dieselben aussichtsvoll zu sein. Sollte es hierdurch gelingen die Spaltungsbase $C_8H_{15}NO$ bezw. $C_7H_{11}NO$ durch Entziehung des Sauerstoffatoms in sauerstofffreie Verbindungen zu verwandeln, so war anzunehmen, daß dieselben destillierbar und leicht oxydierbar, jedenfalls wesentlich reaktionsfähiger als das Lupanin selbst sein würden. Diese Reduktionsversuche wurden zunächst mit der Base $C_8H_{15}NO$, die in Gestalt ihres Hydrobromids nach den vorliegenden Literaturangaben leicht erhältlich sein soll, zur Ausführung gebracht. Das Resultat derselben war jedoch durchaus verschieden von dem, welches a priori hätte erwartet werden sollen. Durch Darstellung des Jodmethylats der bei jenen Versuchen durch Reduktion erhaltenen Base stellte sich heraus, daß bei der Brom-Alkoholbehandlung des Lupanins eine Spaltung desselben überhaupt nicht eingetreten sein konnte, sondern daß sowohl hierbei, als auch naturgemäß bei der Reduktion des vermeintlichen Spaltungsproduktes, der Kern von 15 Atomen Kohlenstoff des Lupaninmoleküls unverändert geblieben war. Es ergab sich infolgedessen die Notwendigkeit, die vorliegenden Angaben über jene vermeintliche Bromspaltung des Lupanins einer eingehenden Nachprüfung zu unterziehen.

[1]) Ibidem 237, 591 (1899).

Das Ergebnis dieser Wiederholungsversuche der Bromierung des Lupanins und der hierauf folgenden Behandlung des zunächst gebildeten Perbromids mit siedendem Alkohol war, daß unter diesen Bedingungen eine Spaltung des Lupanins nicht eintritt. Wenigstens kommt das bisher als die Verbindung $C_8H_{15}NO . HBr$ angesprochene Hydrobromid einer vermeintlichen Spaltungsbase nicht durch diese Formel, sondern durch die Formel $C_{17}H_{28}N_2O_2 . 2 HBr$ zum Ausdruck, und zwar handelt es sich dabei um das Dihydrobromid des Aethoxylupanins: $C_{15}H_{23}N_2O . OC_2H_5$, 2 HBr.

Neben diesem als Hauptprodukt gebildeten Aethoxylupanindihydrobromid ließ sich aus obigem Brom-Alkoholeinwirkungsprodukt noch Lupanindihydrobromid, sowie ein Gemisch der Dihydrobromide des Lupanins, Oxylupanins und Aethoxylupanins im krystallisierten Zustande isolieren.

Wirkt Brom auf Lupanin oder auf Lupaninhydrochlorid ein, sei es in wässeriger, alkoholischer oder essigsaurer Lösung, so bildet sich stets ein orangeroter, meist flockiger Niederschlag, dessen Menge und Eigenschaften je nach den Versuchsbedingungen variieren. Das gleiche ist auch bezüglich des Bromgehaltes der Fall. Die von diesen Perbromiden verschiedener Darstellung ausgeführten Brombestimmungen ergaben, sowohl für Gesamtbrom, als auch für addiertes Brom, bisweilen Werte, welche darauf hinwiesen, daß hierbei ein Molekül Lupanin mit 4 Atomen Brom in Reaktion bezw. in Verbindung getreten war. Häufig wurden jedoch, besonders bei Anwendung eines beträchtlichen Bromüberschusses, auch Perbromide mit einem wesentlich höheren Bromgehalt erhalten. Letztere zeigten eine dunklere Rotfärbung und eine leichtere Zersetzlichkeit als die bromärmeren Perbromide, indem sie bereits beim Trocknen auf porösen Tontellern Brom abspalteten und nach Verlauf von 2—3 Tagen in eine gelbe, lockere Masse übergingen.

Trotz vieler Versuche ist es bisher nicht gelungen die günstigsten Bedingungen festzustellen, unter denen ein konstant zusammengesetztes Perbromid in gleichmäßiger Ausbeute resultierte. Von einer Beschreibung der Einzelversuche soll daher zunächst abgesehen werden, um so mehr als es bisher unentschieden ist, ob es sich bei diesen Produkten um Perbromide des Lupaninhydrobromids oder, wie man nach dem Verhalten gegen siedenden Alkohol vermuten könnte, eines bromsubstituierten Lupaninhydrobromids handelt.

Werden die bei der Einwirkung von Brom auf Lupanin gebildeten Perbromide mit Alkohol erhitzt, so schmelzen dieselben

zunächst zu einer roten Flüssigkeit, die sich bei weiterem Erhitzen dann langsam auflöst. Allmählich geht hierbei auch der anfänglich rote Farbenton der alkoholischen Lösung in Hellorange über. Die Menge der aus diesen Lösungen erhaltenen krystallisierbaren Verbindungen war, je nach der Natur des Ausgangsmaterials und der Art der Zersetzung desselben durch Alkohol, eine sehr verschiedene. Unter Anwendung von mehr als 200 g Lupaninhydrochlorid wurden im ganzen 80 g Krystalle erhalten, von denen

40 g bei 228—236° (Krystallisation I),
15 g bei 190—210° (Krystallisation II),
25 g bei 186—188° (Krystallisation III)

schmolzen. Aus den verschiedenen Versuchen ging hervor, daß vorsichtiges Erhitzen des Perbromids mit einer genügenden Menge absolutem Alkohol, unter Vermeidung des Eindampfens, besonders die Bildung des hochschmelzenden Produktes veranlaßt. Immerhin wurde dasselbe nie in einer größeren Ausbeute erhalten, als etwa 50% des Lupanin-Ausgangsmaterials. Ob hiermit die Annahme der Spaltung des Lupanins: $C_{15}H_{24}N_2O$, in eine Base $C_8H_{15}NO$ und $C_7H_{11}NO$, welche nach den früheren Beobachtungen unter diesen Bedingungen eintreten sollte, in Zusammenhang steht, mag dahingestellt bleiben.

Wird das Perbromid des Lupanins längere Zeit mit Alkohol zum Sieden erhitzt, so entstehen vorwiegend niedriger schmelzende Produkte.

Die Endmutterlaugen obiger Krystallisationen bildeten braun gefärbte, sirupartige, stechend riechende Flüssigkeiten von stark saurer Reaktion. Die Untersuchung dieser Produkte hat vorläufig noch nicht zu wohl definierten Verbindungen geführt, jedoch soll dieselbe zur weiteren Klärung des Reaktionsverlaufes fortgesetzt werden.

Krystallisation I.

Aethoxylupanindihydrobromid: $C_{15}H_{23}N_2O.OC_2H_5$, 2 HBr.

Die direkt beim Erkalten der durch Erhitzen des Lupaninperbromids mit Alkohol erhaltenen Lösungen in wechselnder Menge erzielten Krystallisationen des hochschmelzenden Zersetzungsproduktes zeigten bei den verschiedenen Darstellungen Schmelzpunkte, welche bei 226—230°, bei 233—236°, ja sogar bei 239° lagen. Durch Umkrystallisation aus siedendem Alkohol ließen sich jedoch diese Produkte sämtlich in farblose, feine Nadeln verwandeln, die bei 227—228° schmolzen. Diese Krystalle lösten

sich leicht in Wasser, schwer in Alkohol zu einer stark sauer reagierenden, linksdrehenden Flüssigkeit. Die Analysen, welche von Produkten verschiedener Darstellung ausgeführt wurden, lieferten folgende Daten:

1. 0,3073 g ergaben 0,2288 g AgBr.

2. 0,3048 g ergaben 0,2294 g AgBr und verbrauchten 12,19 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$.

3. 0,2928 g ergaben 0,2179 g AgBr und verbrauchten 11,58 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$.

4. 0,2773 g verbrauchten 12,06 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$.

5. 0,2374 g ergaben 0,1957 g AgBr.

6. 0,2235 g lieferten 0,3713 g CO_2 und 0,1392 g H_2O.

7. 0,2393 g lieferten 0,3951 g CO_2 und 0,1408 g H_2O.

8. 0,2416 g lieferten 0,4100 g CO_2.

9. 0,2677 g lieferten bei der Aethoxylbestimmung nach Zeisel 0,1406 g AgJ.

Die Analyse 6 wurde mit einem Gemisch von Kupferoxyd und Bleichromat und vorgelegter Kupferspirale ausgeführt. Analyse 7 gelangte in gleicher Weise zur Ausführung, jedoch war die Substanz noch mit Kupferoxyd gemischt worden. Analyse 8 wurde wie Analyse 7 ausgeführt, jedoch unter Einfügung einer Silberspirale.

Gefunden:

	1.	2.		3.		4.
Br	35,11	35,5	35,18	35,10	34,95	34,75
C	—	—		—		—
H	—	—		—		—
C_2H_5O	—	—		—		—

Gefunden:

	5.	6.	7.	8.	9.
Br	35,08	—	—	—	—
C	—	45,30	45,02	45,43	—
H	—	6,98	6,59	—	—
C_2H_5O	—	—	—	—	10,09

Berechnet für

	$C_{15}H_{23}N_2O.OC_2H_5$, 2 HBr:	$C_6H_{15}NO$, HBr:
Br	35,20	36,03
C	44,92	43,24
H	6,66	7,20
C_2H_5O	9,92	—

Aehnliche Resultate scheinen zum Teil auch früher schon bei der Elementaranalyse der vorliegenden Verbindung erhalten zu sein. Callsen gibt wenigstens an, daß er bei den Verbrennungen anfänglich höhere Werte für Kohlenstoff erhalten

habe, als die Formel $C_8H_{15}NO$. HBr verlangt. Soldaini[1]) fand bei einem zweimal umkrystallisierten, bei 226—227° schmelzenden Produkt 45,2% C und 6,11% H, Werte, welche sich den obigen bei weitem mehr nähern, als denen, welche die von Soldaini und anderen akzeptierte Formel $C_8H_{15}NO$. HBr verlangt.

Das Drehungsvermögen des Aethoxylupanindihydrobromids ist innerhalb gewisser Grenzen von der Konzentration der Lösung: 0,8—3,1% in wässeriger Lösung und 1,7% in Alkohollösung, und von der Temperatur: 17—23° unabhängig. Es wurde gefunden im Mittel: $[\alpha]_D = -129,4°$.

$[\alpha]_D$	— 128,8°	bei	23°;	0,4974 g:	— 6,52°.
,,	— 128,2°	,,	17°;	0,3642 g:	— 4,75°.
,,	— 129,4°	,,	17°;	0,3612 g:	— 4,76°.
,,	— 130,3°	,,	17°;	0,3470 g:	— 4,60°.
,,	— 129,0°	,,	18°;	0,2895 g:	— 3,80°.
,,	— 130,6°	,,	19°;	0,2482 g:	— 3,29°.

Diese Bestimmungen sind in der Weise ausgeführt worden, daß eine bestimmte Menge des Aethoxylupanindihydrobromids zu 19,66 ccm gelöst und diese Lösung dann im 2 dcm-Rohr polarisiert wurde.

Ein ähnliches Drehungsvermögen ist auch von Soldaini[2]) für die vermeintliche Verbindung $C_8H_{15}NO$, HBr ermittelt worden, da sich $[\alpha]_D$ unter den innegehaltenen Versuchsbedingungen nicht zu — 5,6°, wie Soldaini angibt, sondern zu — 127,4° berechnet. Auch Callsen hat dasselbe Hydrobromid in Händen gehabt, da das in der Sammlung des hiesigen pharmazeutisch-chemischen Instituts noch befindliche Präparat ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = -122,6°$ zeigte: 0,2266 g : 19,66 ccm, im 2 dcm-Rohr = — 2,83°.

Durch die Bromierung und die darauffolgende Behandlung des hierbei gebildeten Perbromids mit siedendem Alkohol geht somit das rechtsdrehende Lupanin in das in seinen Salzen stark linksdrehende Aethoxylupanin über. Bemerkenswert ist ferner, daß durch Einführung der Aethoxylgruppe in das Molekül des Lupanins nicht allein ein Wechsel in dem Drehungsvermögen, sondern auch eine starke Zweisäurigkeit dieser an sich vorwiegend einsäurigen Base herbeigeführt wird.

---

[1]) Gazz. chim. ital. **32**, I., 394 (1902); Dieses Archiv **240**, 365 (1904).

[2]) Gazz. chim. ital. **25**, 353 (1895).

Unter dem Einfluß von Bromwasserstoffsäure erleidet das Drehungsvermögen des Aethoxylupanindihydrobromids eine Verminderung, und zwar langsam bei gewöhnlicher Temperatur, rascher beim Erwärmen.

1. 0,134 g Aethoxylupanindihydrobromid: $[\alpha]_D = -129,4^0$, gelöst in 5 ccm Bromwasserstoffsäure von 32%, mit Wasser zu 19,66 ccm verdünnt, zeigte im 2 dcm-Rohr polarisiert, nach Verlauf von 10 Minuten $[\alpha]_D = -125^0$, von 5 Stunden $[\alpha]_D = -122^0$, von 24 Stunden $[\alpha]_D = -116^0$, von 2 Tagen und 7 Stunden $[\alpha]_D = -114^0$, von 6 Tagen und 3 Stunden $[\alpha]_D = -109^0$, von 9 Tagen und 21 Stunden $[\alpha]_D = -105^0$.

2. 0,1506 g Aethoxylupanindihydrobromid: $[\alpha]_D = -129,4^0$, 4 Stunden lang mit 5 ccm Bromwasserstoffsäure von 32% auf dem Wasserbade erwärmt, dann mit Wasser zu 19,66 ccm verdünnt, ergab im 2 dcm-Rohr $[\alpha]_D = -122^0$.

3. 0,1507 g Aethoxylupanindihydrobromid, mit 5 ccm Bromwasserstoffsäure von 32% 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann mit Wasser zu 19,66 ccm verdünnt, ergab im 2 dcm-Rohr $[\alpha]_D = -107^0$.

4. 0,1560 g Aethoxylupanindihydrobromid, mit 5 ccm Bromwasserstoffsäure 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dann mit Wasser zu 19,66 ccm verdünnt, ergab im 2 dcm-Rohr $[\alpha]_D = -99^0$.

Als die von den Versuchen 2, 3 und 4 herrührenden Flüssigkeiten wiederholt mit Alkohol eingedampft wurden, trat eine Rückbildung des Aethoxylupanindihydrobromids ein. Letzteres Produkt schmolz bei 228°, enthielt 34,95% Br und zeigte ein Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = -129^0$.

Es ist zu vermuten, daß bei dem Versuch 1 die Oxäthylgruppe: $O.C_2H_5$, allmählich in eine Hydroxylgruppe: OH, verwandelt wurde, während bei den Versuchen 2, 3 und 4 vielleicht ein Austausch von $O.C_2H_5$ gegen Brom ganz oder teilweise stattfand.

Wurde die wässerige Lösung des Aethoxylupanindihydrobromids mit Natronlauge im Ueberschuß versetzt, so zeigte dieselbe eine Rechtsdrehung, die sich beim Ansäuern mit Bromwasserstoffsäure wieder in eine Linksdrehung verwandelte.

Als die Lösung von 0,2728 g Aethoxylupanindihydrobromid mit 6,01 ccm $^1/_{10}$-N.-NaOH = 1 Mol. NaOH auf 1 Mol. Dibromid polarisiert wurde, zeigte die auf 19,66 ccm verdünnte Flüssigkeit im 2 dcm-Rohre eine Ablenkung von $-4,3^0$; $[\alpha]_D = -155^0$.

0,2667 g Aethoxylupanindihydrobromid in gleicher Weise unter Zusatz von 11,75 ccm $^1/_{10}$-N.-NaOH = 2 Mol. NaOH auf 1 Mol. Dibromid polarisiert, zeigte eine Ablenkung von $-1,45^0$; $[\alpha]_D = -53,5^0$.

Aethoxylupanindihydrojodid:
$C_{15}H_{23}N_2O.OC_2H_5$, 2 HJ.

Zur Ueberführung des Aethoxylupanindihydrobromids in das entsprechende Dihydrojodid wurden einige Gramm desselben mit Jodwasserstoffsäure vom Siedepunkt 127° 1½ Stunde lang am Rückflußkühler gekocht und dieses Produkt alsdann wiederholt mit Alkohol eingedampft. Durch Umkrystallisieren aus siedendem Alkohol konnte die schließlich restierende krystallinische Masse in farblose, bei 221—222° schmelzende Nadeln verwandelt werden. Letztere lösten sich in Wasser ziemlich leicht, dagegen in Alkohol nur schwer auf.

0,2627 g zu 19,66 ccm in Wasser gelöst, zeigten im 2 dcm-Rohr eine Ablenkung von —2,84°, entsprechend $[\alpha]_D = -106,2°$.

0,2521 g lieferten 0,2177 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{23}N_2O.OC_2H_5$, 2 HJ:
J 46,62	46,32

Aethoxylupanindirhodanid:
$C_{15}H_{23}N_2O.OC_2H_5$, 2 HSCN + H_2O.

Zur Darstellung dieses Rhodanids wurden 2 g Aethoxylupanindihydrobromid in wenig Wasser gelöst und der Lösung alsdann 0,7 g Rhodanammonium zugefügt. Bei freiwilliger Verdunstung dieser Lösung schieden sich allmählich farblose, bei 172—174° schmelzende Nadeln aus. Dieselben waren in Wasser leicht, in Alkohol schwerer löslich.

0,3983 g zu 19,66 ccm in Wasser gelöst, zeigten im 2 dcm-Rohr eine Ablenkung von — 5,42°, entsprechend $[\alpha]_D = -133,4°$.

0,3826 g verbrauchten bei der Titration 17,94 ccm $^1/_{10}$-N.-$AgNO_3$.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{23}N_2O.OC_2H_5$, 2 HSCN + H_2O:
HSCN 27,16	27,54

Das Krystallwasser dieses Rhodanids wurde bei 100° nicht vollständig abgegeben.

Aethoxylupaningoldchlorid.

Das Golddoppelsalz des Aethoxylupanins wurde zunächst durch Fällung der wässerigen Lösung von Aethoxylupanindihydrochlorid, dargestellt durch Umsetzung des Dihydrobromids mit frisch gefälltem Chlorsilber, mit einem Ueberschuß von Goldchlorid gewonnen. Der abgesaugte, mit wenig Wasser ausgewaschene und abgepreßte flockige Niederschlag schmolz, nach dem Trocknen, bei 145—150°, nachdem bereits bei 105° ein Sintern desselben eingetreten war.

1. 0,2013 g enthielten 0,0725 g Au.
2. 0,2605 g enthielten 0,0938 g Au.

Gefunden:

	1.	2.
Au	36,01	36,00

Berechnet für

$(C_{15}H_{23}N_2O.C_2H_5, 2\,HCl + 2\,AuCl_3) + (C_{15}H_{23}N_2O.C_2H_5, 2\,HCl + AuCl_3)$:
36,06

Die anormale Zusammensetzung dieses Golddoppelsalzes gab Veranlassung, dasselbe unter Vermeidung eines Ueberschusses an Goldchlorid von neuem darzustellen, und zwar so, daß nur 1 Mol. Aethoxylupanin mit 1 Mol. Goldchloridchlorwasserstoff in Reaktion treten konnte. 0,8 g des anormalen Aurats wurden zu diesem Zwecke durch Schwefelwasserstoff von Gold befreit und diese Lösung dann, nach Entfernung des Schwefelwasserstoffs, mit der Lösung von 1,6 g desselben Aurats zur Krystallisation gebracht. Das aus kleinen, gelben Blättchen bestehende Doppelsalz sinterte bei 105° zusammen und schmolz unter Zersetzung bei 145—150°.

0,2015 g enthielten 0,0726 g Au = 36,02% Au.

Die Zusammensetzung des fraglichen Aurats hatte sich durch diese Behandlung somit nicht geändert. Die Mutterlauge dieses Doppelsalzes enthielt jedoch noch beträchtliche Mengen Hydrochlorids, so daß auf Zusatz von Goldchlorid eine neue starke Ausscheidung von Aurat eintrat. Auch der entgegengesetzte Weg, Umkrystallisieren des anormalen Aurats bei Gegenwart eines großen Ueberschusses an Goldchloridchlorwasserstoff, änderte an den Eigenschaften und der Zusammensetzung dieses Golddoppelsalzes nichts:

0,1357 g enthielten 0,0494 g Au = 36,40% Au.

Dieses anormale Aurat stellt sich in der Zusammensetzung dem Golddoppelsalz zur Seite, welches E. Schmidt[1]) aus Sparteïn und dem hiermit identischen Lupinidin erhielt:

$$(C_{15}H_{26}N_2, 2\,HCl + 2\,AuCl_3) + (C_{15}H_{26}N_2, 2\,HCl + AuCl_3).$$

Bei dem Umkrystallisieren dieses Goldsalzes ist darauf zu achten, dasselbe möglichst rasch und bei nicht zu hoher Temperatur in Lösung zu bringen. Wird dasselbe längere Zeit mit verdünnter Salzsäure, worin es nicht gerade leicht löslich ist, erhitzt, so tritt eine Veränderung in der Zusammensetzung ein. Der Schmelzpunkt des hierdurch in wenig gut ausgebildeten, blätterigen Krystallen

---

[1]) Dieses Archiv 242, 415 (1904).

erhaltenen Aurats liegt, nach vorhergegangenem Sintern, bei 122—123°.

0,2832 g enthielten 0,106 g Au.

Gefunden:
Au 37,42

Berechnet für
$(C_{15}H_{23}N_2O.OH, 2\,HCl + 2\,AuCl_3) + (C_{15}H_{23}N_2O.OH, 2\,HCl + AuCl_3)$:
37,33

Es scheint hierbei eine Abspaltung der Aethylgruppe einzutreten.

Aehnliche Beobachtungen hat auch bereits Soldaini[1]) gemacht, ohne jedoch eine Erklärung hierfür zu geben. Bei direkter Fällung des Chlorids der vermeintlichen Lupanin-Spaltungsbase mit Goldchloridlösung wurde ein bei 100° sinterndes Aurat mit einem Gehalt von 36,34% Au erhalten. Bei einer anderen Darstellung wurde ein bei 170° schmelzendes Pulver gewonnen, welches nach dem Umkrystallisieren aus siedendem Wasser 37,54% Au enthielt. Ein Aurat mit einem Gehalt von 37,56% Au wurde von Soldaini auch erhalten, als die Lösung des durch Umsetzung des Hydrobromids mit Chlorsilber erhaltenen Hydrochlorids zunächst zum Sirup eingedampft und dann in ein Aurat verwandelt wurde. Ein Aurat mit einem Goldgehalte von 37,25% resultierte auch, als Soldaini die obigen, schlecht krystallisierenden Golddoppelsalze zunächst mit Salpetersäure und dann mit Salzsäure stark eindampfte und den Rückstand hierauf aus absolutem Alkohol umkrystallisierte.

Doppelte Bindungen scheint das Aethoxylupanin ebensowenig wie das Lupanin zu enthalten, wenigstens trat beim Versetzen einer mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Lösung des Aethoxylupaninsulfats mit verdünnter Kaliumpermanganatlösung eine bleibende Rosafärbung ein.

Reduktion des Aethoxylupanindihydrobromids.

Die Reduktion des Aethoxylupanindihydrobromids gelangte unter Anwendung von Jodwasserstoffsäure in derselben Weise zur Ausführung, wie bei dem Oxylupanin[2]). Bei dem ersten Reduktions-

[1]) Gazz. chim. ital. 27, II., 192 (1897); 32, I., 389 (1902); dieses Archiv 235, 370 (1897); 240, 260 (1902).

[2]) Ibidem 248, 455 (1910).

versuch gelangten 4 g eines Hydrobromids zur Anwendung, welches seinerzeit von J. Callsen dargestellt worden war, zu dem zweiten Reduktionsversuch dienten 6 g des selbst dargestellten Materials. Eine mit Wasserdämpfen flüchtige Base war hierbei nicht gebildet worden, dagegen ließ sich bei beiden Reduktionsversuchen dem mit Natronlauge übersättigten Reaktionsprodukte durch Ausschütteln mit Aether eine Base entziehen. Als diese Basen mit absolutem Alkohol und Jodmethyl einige Tage in Berührung blieben, schieden sich gut ausgebildete, bei 240—241° schmelzende Krystalle aus.

1. 0,1062 g (Reduktion I) lieferten 0,0638 g AgJ.
2. 0,2609 g (Reduktion II) lieferten 0,1578 g AgJ.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_{15}H_{24}N_2O.CH_3J$:
J	32,47	32,68	32,56

0,3419 g zu 19,66 ccm in Wasser gelöst, zeigten im 2 dcm-Rohr eine Ablenkung von + 2°, entsprechend $[\alpha]_D = +57,5°$. Für Rechts-Lupaninjodmethylat: $C_{15}H_{24}N_2O.CH_3J$ vom Schmelzpunkt 240° wurde früher $[\alpha]_D = +52,8°$ ermittelt.

Golddoppelsalz. Das aus diesem Jodmethylat, nach Digestion mit frisch gefälltem Chlorsilber dargestellte Aurat bildete dünne, bei 210° schmelzende Blättchen.

1. 0,0988 g (Reduktion I) enthielten 0,0374 g Au.
2. 0,1983 g (Reduktion II) enthielten 0,0752 g Au.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_{15}H_{24}N_2O.CH_3Cl, AuCl_3$:
Au	37,85	37,91	32,75

Während das Jodmethylat des Reduktionsproduktes in der Zusammensetzung, dem Schmelzpunkt und dem Drehungsvermögen nahezu mit dem Jodmethylat des naturellen Rechts-Lupanins übereinstimmt, ist in der Zusammensetzung der Aurate ein großer Unterschied zu konstatieren. Das Lupaninjodmethylat hatte bisher nur ein normal zusammengesetztes, bei 200—205° schmelzendes Aurat: $C_{15}H_{24}N_2O.CH_3Cl + AuCl_3$, geliefert. Obige Daten würden annähernd mit denen übereinstimmen, die ein Aurat der Formel $2\,C_{15}H_{24}N_2O.CH_3Cl, AuCl_3 + HAuCl_4$ verlangt: 38,30% Au.

Auch das aus obigem Aurat dargestellte Platinat, welches in feinen, braunen, zu Rosetten gruppierten, bei 224—226° schmelzenden Nadeln krystallisierte, zeigte nicht die erwartete Zusammensetzung.

Dasselbe enthielt 6,36% H_2O und 29,80% Pt. Anscheinend lag in diesem Doppelsalz die Platinchlorürverbindung einer veränderten Base vor, wenigstens wurde bei der Rückverwandlung in ein Golddoppelsalz das ursprüngliche Aurat nicht wieder erhalten.

Obschon das Reduktionsprodukt des Aethoxylupanins zurzeit noch den Gegenstand eingehenderer Untersuchung bildet, so dürfte doch schon aus den bisherigen Beobachtungen hervorgehen, daß das Molekül des Lupanins bei der Bromierung und der darauf folgenden Behandlung des zunächst gebildeten Perbromids mit siedendem Alkohol eine Spaltung nicht erfahren hat, sondern das bei 226—228° schmelzende Hydrobromid der vermeintlichen Spaltungsbase: $C_8H_{15}NO$, als das Dihydrobromid eines noch weiter zu charakterisierenden Aethoxylupanins: $C_{15}H_{23}N_2O . OC_2H_5$, 2 HBr, anzusprechen ist.

Krystallisation II.

Im vorstehenden (siehe S. 700) wurde bereits erwähnt, daß beim Erhitzen des durch Bromierung des Lupanins erhaltenen Perbromids mit Alkohol, neben dem hierbei als Hauptprodukt gebildeten Aethoxylupanindihydrobromid vom Schmelzpunkt 228°, auch noch beträchtliche Mengen von niedriger schmelzenden Hydrobromiden entstehen. Durch das Auftreten dieser niedriger schmelzenden Produkte wurde häufig die Ausbeute an reinem hochschmelzenden Hydrobromid sehr beeinträchtigt. Aehnliche Verbindungen sind auch bereits von Soldaini, Davis und Callsen unter den Zersetzungsprodukten des Lupaninperbromids durch siedenden Alkohol beobachtet worden.

Die Hydrobromide vom Schmelzpunkt 190—210° lieferten beim Umkrystallisieren aus Alkohol als erste Ausscheidung etwa 27% Aethoxylupanindihydrobromid vom Schmelzpunkt 228°. Nach dessen Abscheidung erstarrte die vorsichtig eingedampfte Mutterlauge allmählich zu einer krystallinischen, bei 192—194° schmelzenden Masse. Dieselbe erwies sich als linksdrehend; der Bromgehalt betrug 36,3%. Vermutlich lag hier ein ähnliches Gemisch von Hydrobromiden vor, wie es bei dem bei 189—195° schmelzenden Produkt der Fall war (siehe unten).

Krystallisation III.

13 g des bei 188—189° schmelzenden Produktes wurden behufs weiterer Zerlegung in siedendem Alkohol gelöst, und wurde alsdann die Lösung zur Krystallisation beiseite gestellt. Nach Verlauf von 3 Tagen waren 1,8 g weißer, bei 189—195° schmelzender

Nadeln (A) zur Abscheidung gelangt. Das Drehungsvermögen dieser Krystalle ergab sich als $[\alpha]_D = -23{,}8^0$.

1. 0,2809 g lieferten 0,2381 g AgBr.
2. 0,2720 g lieferten 0,4261 g CO_2 und 0,1558 g H_2O.
3. 0,2608 g lieferten 0,4126 g CO_2 und 0,1584 g H_2O.
4. 0,2727 g lieferten nach Zeisel 0,0822 g AgJ (Aethoxylbestimmung).

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.
Br	36,13	—	—	—
C	—	42,73	43,14	—
H	—	6,42	6,81	—
$O.C_2H_5$	—	—	—	5,79

In den analysierten Krystallen scheint ein Gemisch von Aethoxylupanindihydrobromid und Oxylupanindihydrobromid oder Lupanindihydrobromid vorzuliegen. Ein Gemisch gleicher Moleküle $C_{15}H_{23}N_2O.OC_2H_5$. 2 HBr und $C_{15}H_{23}N_2O.OH$. 2 HBr verlangt:

Br 36,28; C 43,58; H 6,39; $O.C_2H_5$ 5,11%.

Ein Gemisch gleicher Moleküle $C_{15}H_{23}N_2O.OC_2H_5$. 2 HBr und $C_{15}H_{24}N_2O$, 2 HBr verlangt:

Br 36,34; C 44,44; H 6,48; $O.C_2H_5$ 5,21%.

Die ermittelten Daten stehen auch denen sehr nahe, welche das Hydrobromid der von Soldaini, Davis und Callsen beschriebenen Lupanin-Spaltungsbase: $C_8H_{15}NO$, HBr, verlangt:

Br 36,03; C 43,24; H 7,21%.

Die vorsichtig eingeengte Mutterlauge der obigen Krystallisation (A) lieferte nach Verlauf von 3—4 Wochen noch 1,4 g nadelförmiger Krystalle, welche nach dem Absaugen und Trocknen zwischen porösen Tonplatten bei 188—189° schmolzen. Bei näherer Untersuchung ergab sich, daß in letzteren Krystallen das bisher nicht bekannte Rechts-Lupanindihydrobromid: $C_{15}H_{24}N_2O$, 2 HBr + H_2O, vorlag.

Der Gehalt an Krystallwasser ließ sich in diesem Hydrobromid durch Trocknen nicht direkt bestimmen, da hierbei auch gleichzeitig ein Verlust an HBr eintrat.

1. 0,2033 g lieferten 0,1764 g AgBr.
2. 0,2614 g erforderten 12,16 ccm $^1/_{10}$ N.-$AgNO_3$ zur Fällung.

	Gefunden:		Berechnet für
	1.	2.	$C_{15}H_{24}N_2O, 2 HBr + H_2O$:
Br	36,98	37,18	37,34

Das Drehungsvermögen wurde als $[\alpha]_D = + 45,9^0$ ermittelt.

Zur weiteren Identifizierung wurde dieses Hydrobromid in ein Golddoppelsalz verwandelt. Letzteres krystallisierte aus verdünntem Alkohol in Nadeln, welche in Uebereinstimmung mit Rechts-Lupaninaurat bei 200°. schmolzen.

0,1353 g enthielten 0,0455 g Au.

	Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{24}N_2O, HCl + AuCl_3$:
Au	33,62	33,53

Verzeichnis

über Band 250 des Archivs der Pharmazie (Jahrgang 1912).

I. Autorenverzeichnis.

II. Sachverzeichnis.

J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.



Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C.

Börsenbuchdruckerei Denter & Nicolas, Berlin C., Neue Friedrichstraße 43.

